

2020/1/27 令和元年度 全国保健所長会研修会

薬剤耐性（AMR）の 世界的な状況と対策の動向



国立国際医療研究センター病院
AMR臨床リファレンスセンター
具 芳明



本講演に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません

ALEXANDER FLEMING

Penicillin

Nobel Lecture, December 11, 1945

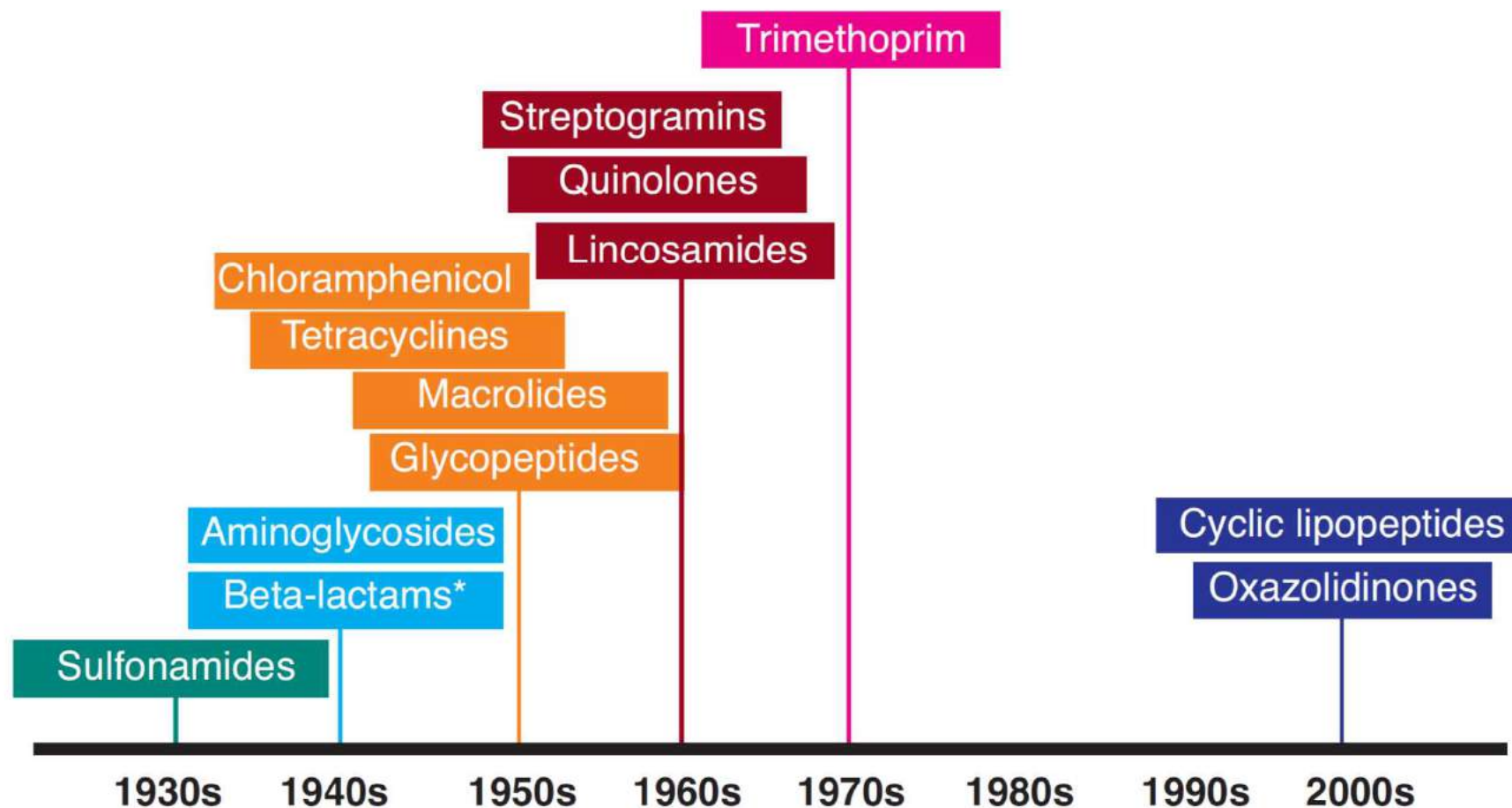


不十分な量のペニシリンを用いると簡単に耐性菌が生じる。これは実験レベルだけでなく体内でも同様である。

x氏がペニシリンの内服を自己判断で中途半端にやめてしまうとペニシリン耐性菌が生じる。これがx氏の妻に感染して肺炎をおこせばペニシリンでは治療できず死亡するかもしれないのだ。ペニシリンを使うのなら十分に使わなくてはならない。

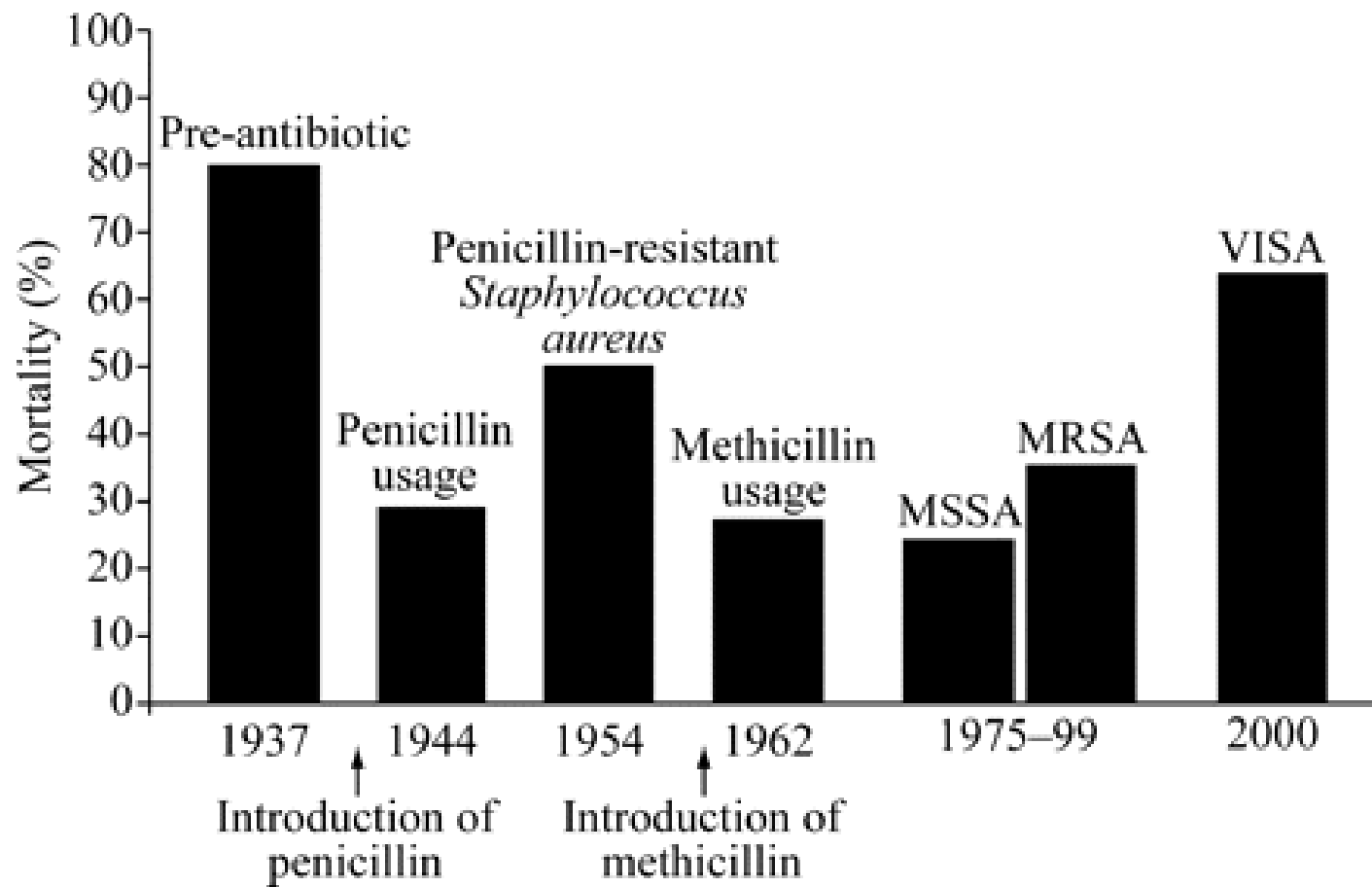
抗菌薬の発売年（米国）		耐性菌の報告年	
1943	ペニシリン	1940	ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌
		1965	ペニシリン耐性肺炎球菌
1950	テトラサイクリン	1959	テトラサイクリン耐性赤痢菌
1953	エリスロマイシン	1968	エリスロマイシン耐性肺炎球菌
1960	メチシリン	1962	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
1967	ゲンタマイシン	1979	ゲンタマイシン耐性腸球菌
1972	バンコマイシン	1988	バンコマイシン耐性腸球菌
		2002	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌
1985	イミペネム	1998	イミペネム耐性腸内細菌科細菌
1985	セフトジジム	1987	セフトジジム耐性腸内細菌科細菌
1996	レボフロキサシン	1996	レボフロキサシン耐性肺炎球菌
2000	リネゾリド	2001	リネゾリド耐性黄色ブドウ球菌
		2000	超多剤耐性結核菌
		2004/5	汎耐性アシネトバクター・緑膿菌
		2009	汎耐性腸内細菌科細菌

新たな抗菌薬の開発は滞っている



WHO "The evolving threat of antimicrobial resistance Options for action" (2012)

黄色ブドウ球菌菌血症死亡率の推移



- 米国で年間280万人以上が薬剤耐性菌に感染し、少なくとも3.5万人以上が死亡¹
- 欧州全体で年間67万人以上が薬剤耐性菌感染症を発症、うち3.3万人が感染症により死亡²
- 日本は...？

1. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic / Antimicrobial Resistance (AR / AMR). https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html
2. Cassini A et al. Lancet Infect Dis. 2018 Nov 5. pii: S1473-3099(18)30605-4.

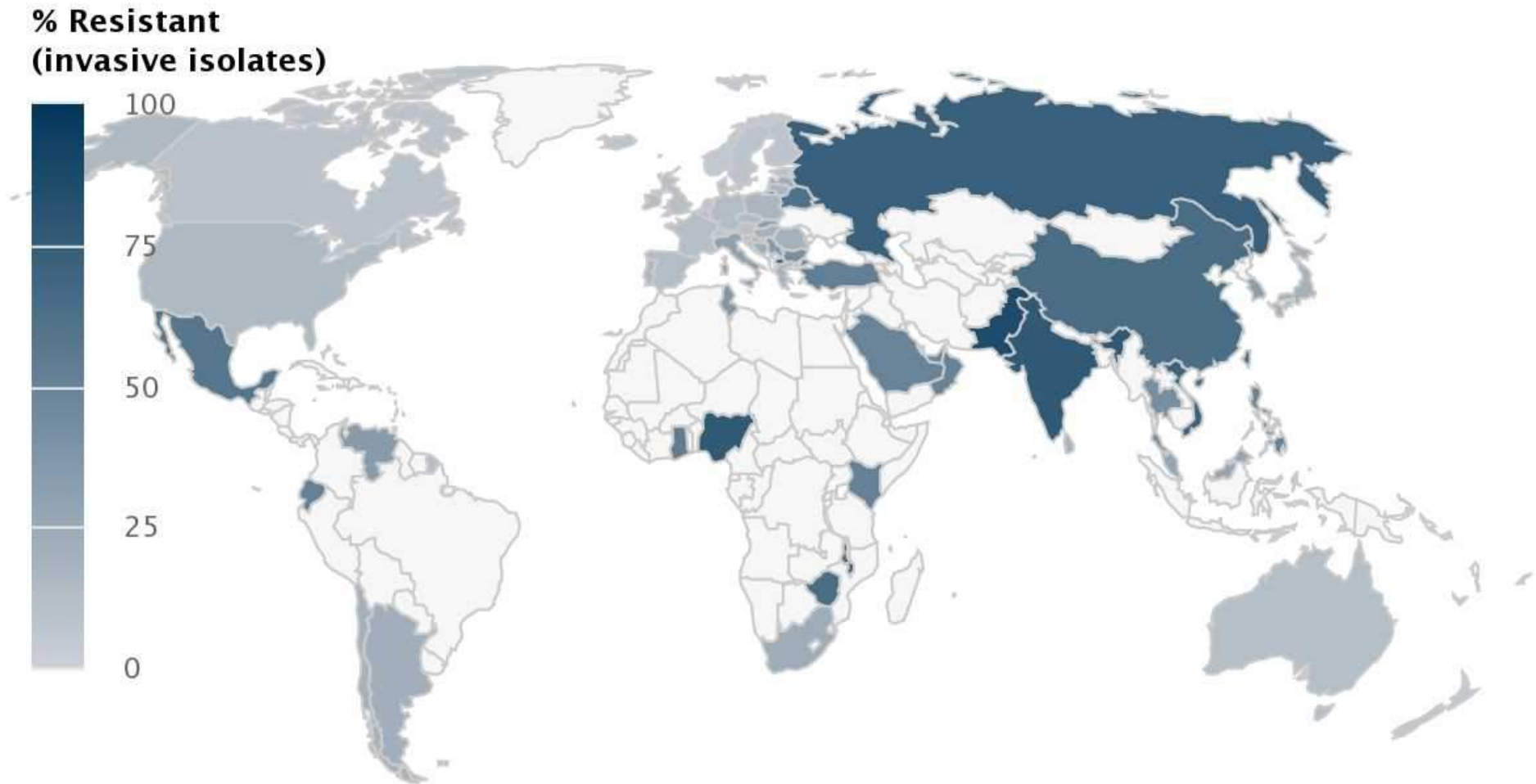
黄色ブドウ球菌・大腸菌による 菌血症の推定死亡数

	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
黄色ブドウ球菌 (MRSAを含む)	17,412	16,951	16,789	16,517	16,443	16,565	17,157
MRSA	5,924	5,365	4,755	4,380	4,357	4,298	4,224
大腸菌 (FQRECを含む)	9,044	9,650	10,896	11,621	12,587	13,356	14,016
FQREC	2,045	2,317	2,753	3,012	3,377	3,678	3,915

MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

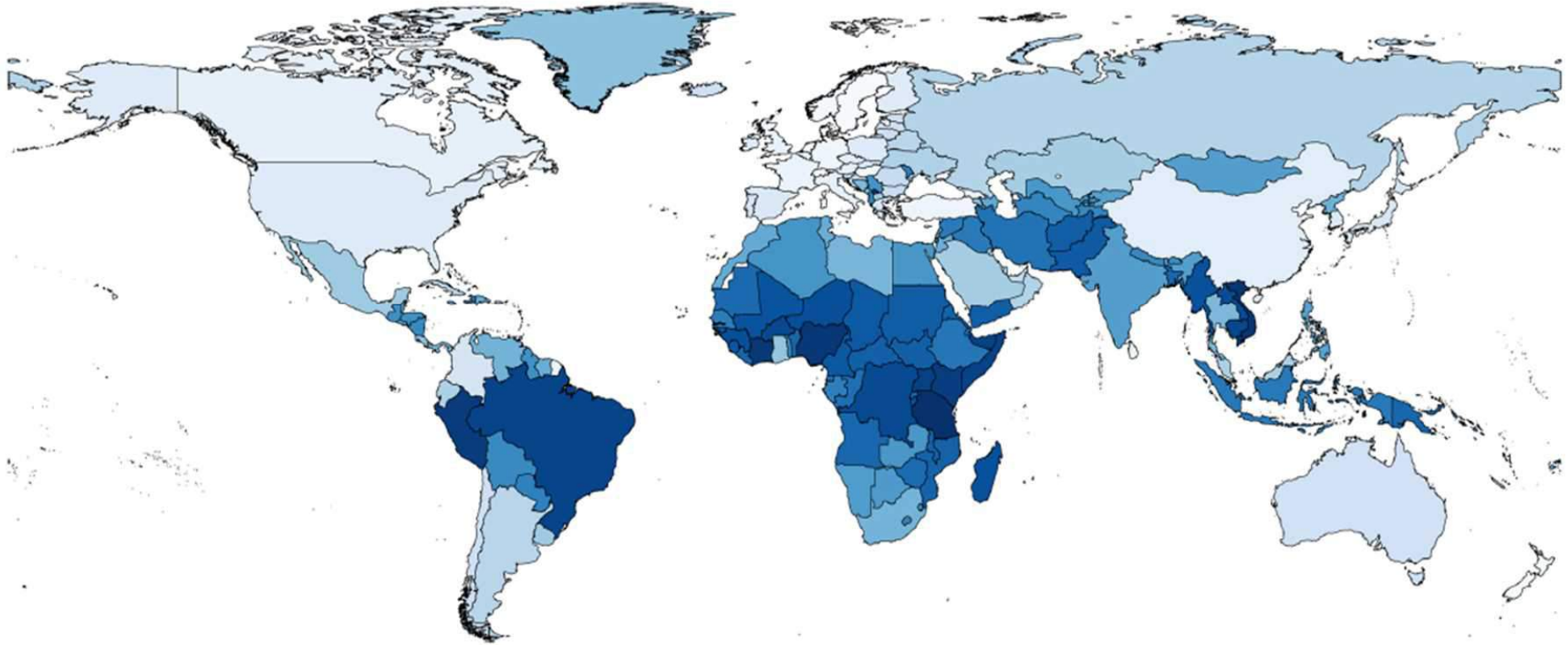
FQREC: フルオロキノロン耐性大腸菌

大腸菌に占める第3世代セファロスポリン耐性の割合



The Center for Disease, Dynamics Economics & Policy. ResistanceMap: Antibiotic resistance. 2019.
<https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Date accessed: August 15, 2019.

世界各国における薬剤耐性分布の推測



下水サンプルのメタゲノム解析結果と社会経済・健康・衛生状態・環境などの要因との相関を見出し、それに基づいて世界各国におけるAMR分布を推測した

薬剤耐性による死亡者数は 将来がんを上回る可能性が...

世界のがんによる死亡者数 (2013年)



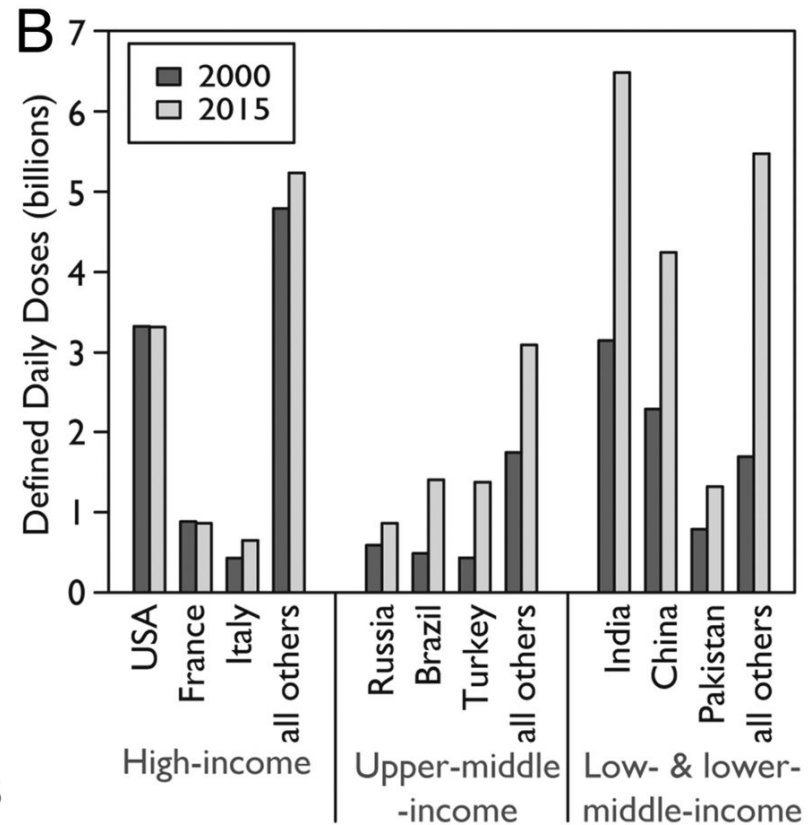
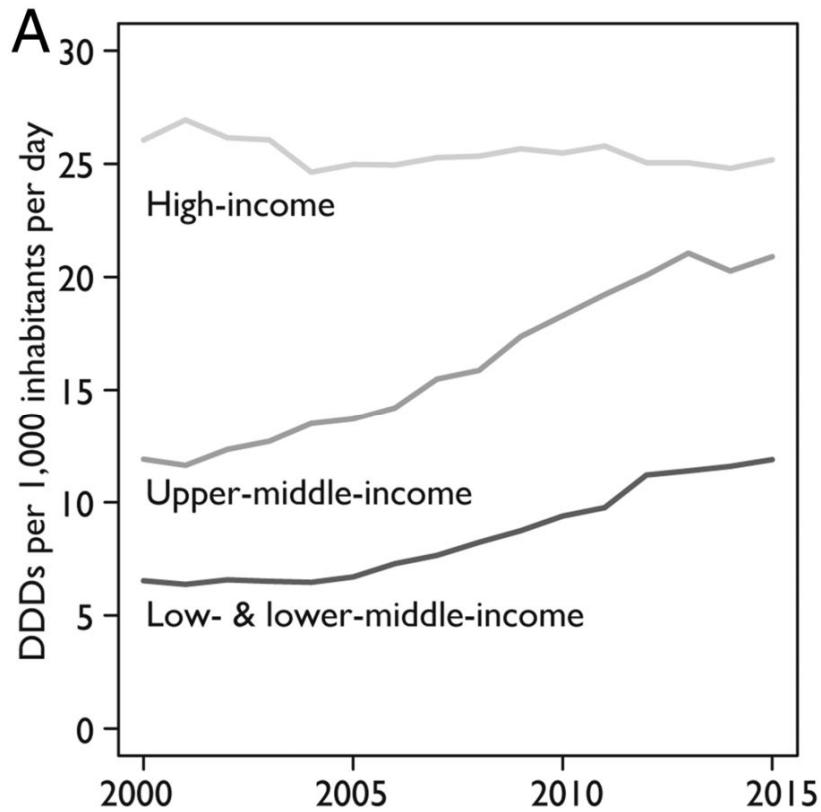
薬剤耐性による死亡者数



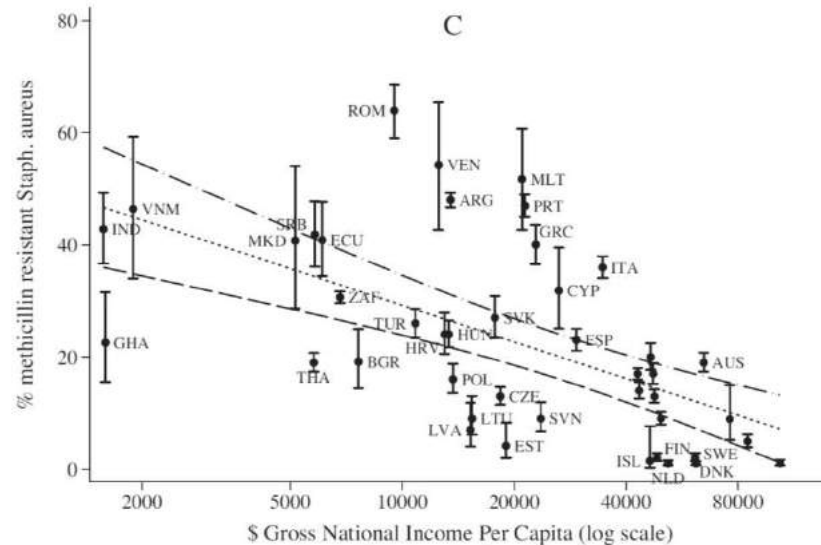
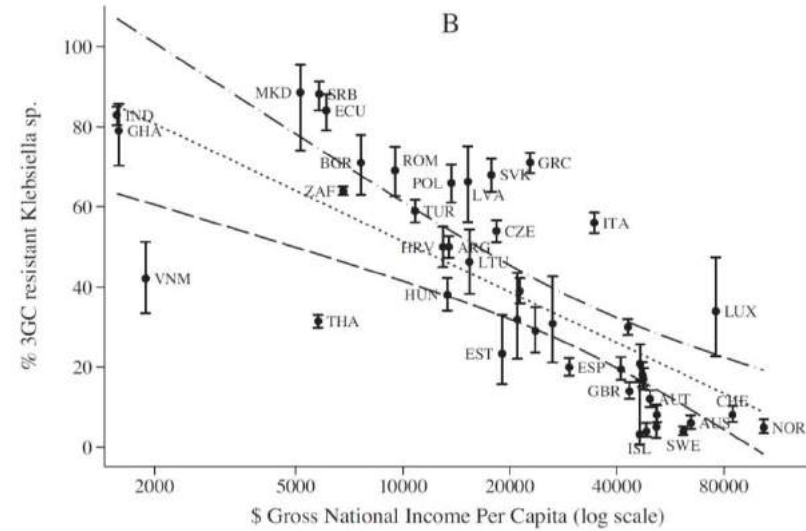
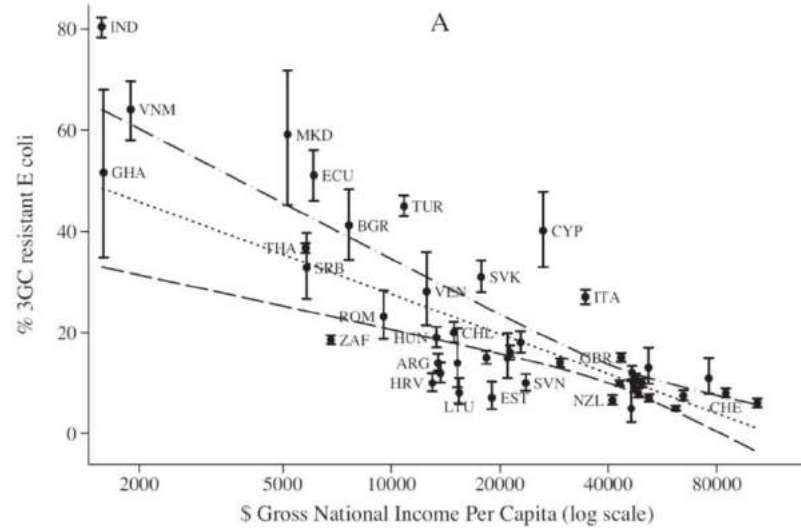
(2013年)
70万人

※The Review on Antimicrobial Resistance のホームページより引用

2000年から2015年に 世界の抗菌薬使用量は65%増加



1人あたり国民総所得と薬剤耐性率



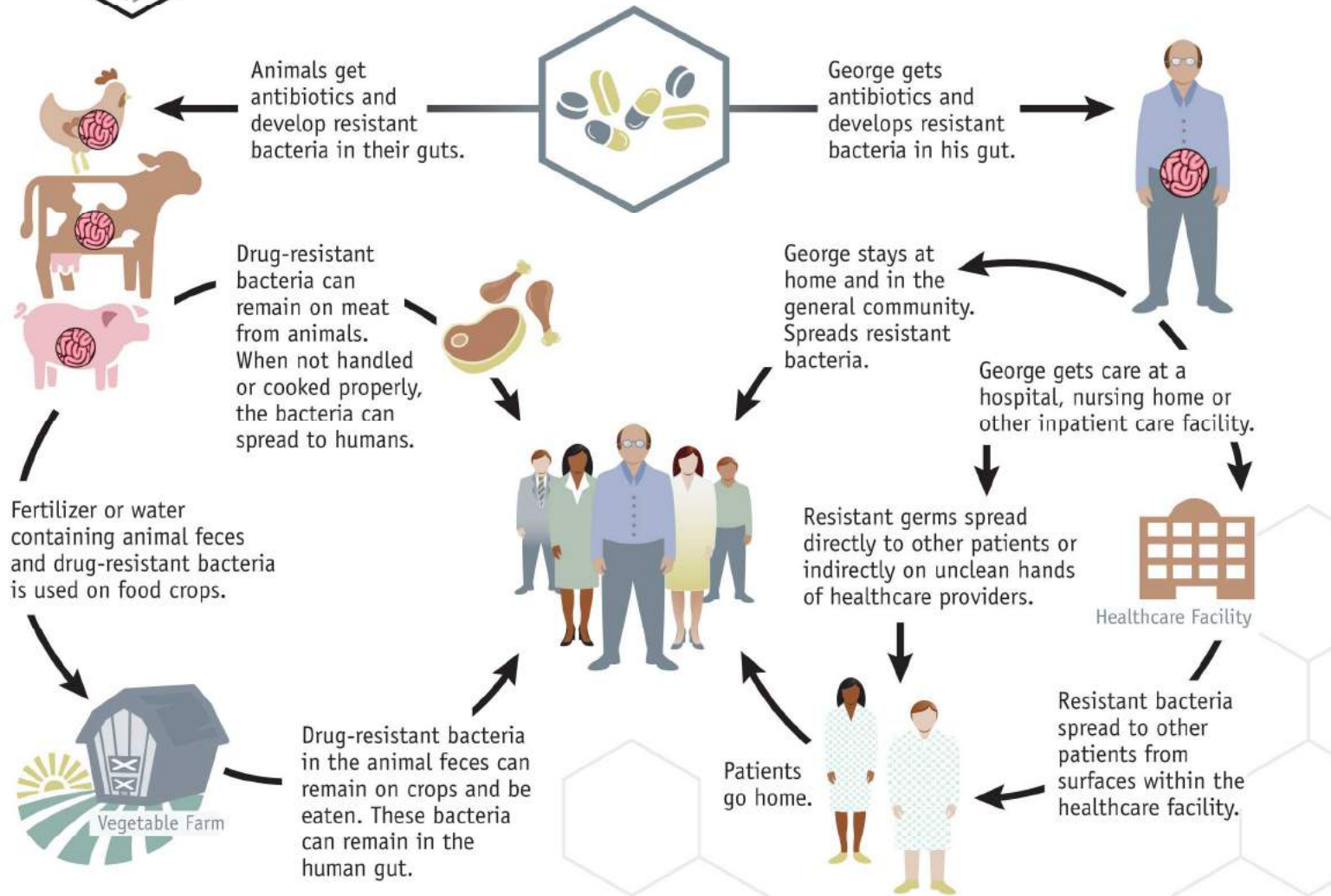
第3世代セファロ
スポリン耐性
E. coli

第3世代セファロ
スポリン耐性
Klebsiella sp.

MRSA

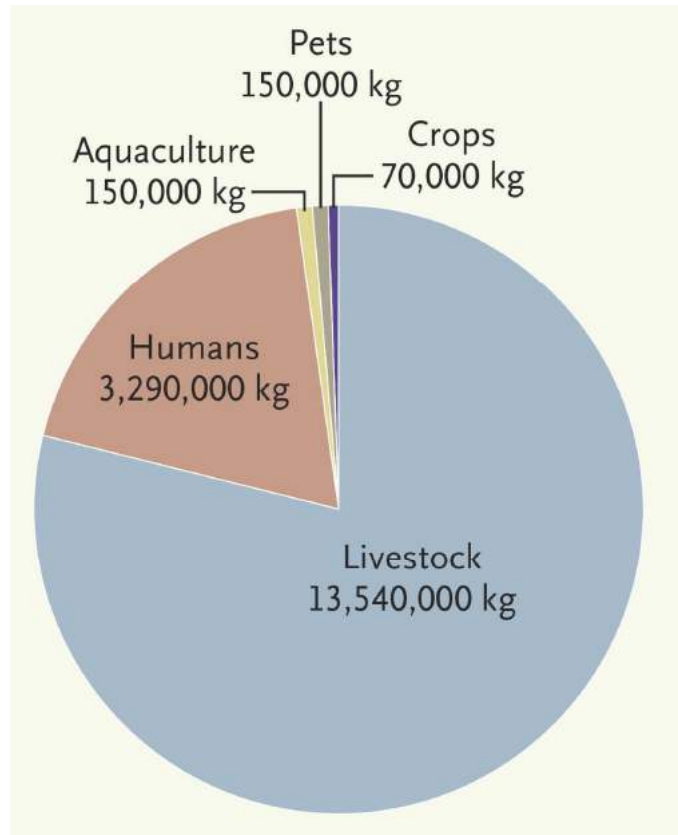


Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.





2013年の論文 (NEJM)

- 米国で用いられている抗菌薬の80%が畜産業・水産業・農業で用いられている
- 例) 家畜の餌に成長促進目的で混入、農薬として使用 など

耐性菌が 生まれる原因は・・・



抗菌薬への耐性化（細菌/ばい菌が抗生物質に効かなくなる現象）は細菌/ばい菌そのものが突然変化したり、病院などの医療機関で処方される抗菌薬(抗生物質)が身体に投与されることで起こります。



抗菌薬の過剰投与
/過剰処方



患者が処方された抗菌薬を途中でやめてしまう



畜産業、養殖などにおける抗菌薬の過剰投与



医療機関における不十分な院内感染対策



手指衛生や環境整備が不十分



新しい抗菌薬の開発の遅れ

www.who.int/drugresistance

#AntibioticResistance

**SAVE antibiotics,
SAVE children**

WHOのポスターを根井貴仁先生（日本医科大学附属病院感染制御部）が日本語訳



EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY

A EUROPEAN HEALTH INITIATIVE

English (en) ▾

[Plan a campaign](#)[For healthcare workers](#)[Get informed](#)[Get involved](#)[Campaigns in EU/EEA countries](#)[News](#)[About](#)

What do healthcare workers know about antibiotic resistance?

Healthcare professionals play a fundamental role in tackling antibiotic resistance. The results of survey released on the occasion of EAAD 2019 show gaps in knowledge about the issue.

[Find out more ▶](#)

European Antibiotic Awareness Day
2019

The survey

Burden of infections with resistant
bacteria

Materials for healthcare workers in
hospitals



Design contest for global Antibiotic Resistance Symbol

The Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections (EU-JAMRAI) launches a design contest to find a symbol of the threat against antibiotic resistance. This contest is not about creating another logo, but finding something tangible that anyone can make at home and everyone, anywhere can wear; like the AIDS ribbon. The contest is open to individuals no matter their background or age.

Submit your entries by 31 March 2020

[Go to the contest website](#)

<https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en>

COMBAT DRUG RESISTANCE



**No action today,
no cure tomorrow**

7 APRIL 2011 WORLD HEALTH DAY





2011



The evolving threat of antimicrobial resistance
Options for action

2012

**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
Global Report
on surveillance

2014

2014

SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY WHA67.25

Agenda item 16.5 24 May 2014

Antimicrobial resistance

The Sixty-seventh World Health Assembly,

Having considered the report on antimicrobial drug resistance;¹

Recognizing WHO's leadership role in the containment of antimicrobial resistance;

Recalling resolutions WHA39.27 and WHA47.13 on the rational use of drugs, WHA51.17 on emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance, WHA54.14 on global health security, WHA58.27 on improving the containment of antimicrobial resistance, WHA60.16 on progress in the rational use of medicines and WHA66.22 on follow up of the report of the Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination;

Aware that access to effective antimicrobial agents constitutes a prerequisite for most of modern medicine, that hard-won gains in health and development, in particular those brought about through the health-related Millennium Development Goals, are at risk due to increasing resistance to antimicrobials, and that antimicrobial resistance threatens the sustainability of the public health response to many communicable diseases, including tuberculosis, malaria and HIV/AIDS;

Aware that the health and economic consequences of antimicrobial resistance constitute a heavy and growing burden on high-, middle- and low-income countries, requiring urgent action at national, regional and global levels, particularly in view of the limited development of new antimicrobial agents;

Recognizing that the main impact of antimicrobial resistance is on human health, but that the contributing factors and consequences, including economic and others, go beyond health and therefore there is a need for a coherent, comprehensive and integrated approach at global, regional and national levels, in a "One Health" approach and beyond, involving different actors and sectors such as human and veterinary medicine, agriculture, environment and consumers;

Noting that awareness of the broad scope and urgency of the threat posed has been limited and that previous resolutions of the Health Assembly and WHO's strategies for the containment of antimicrobial resistance have not yet been widely implemented;

Recognizing that antimicrobial resistance involves a wide range of pathogens including bacteria, viruses and parasites but that the development of resistance among some pathogens, particularly antibiotic-resistant bacteria, is of particular urgency and merit in need of immediate attention;

¹ Document A67/29.

2014



The Brussels G7 Summit Declaration

22. To address the threat posed by infectious diseases, we support the Global Health Security Agenda and commit to working with partner countries to strengthen compliance with the World Health Organisation's (WHO) International Health Regulations and enhance health security around the world. We commit to working across sectors to prevent, detect and respond to infectious diseases, whether naturally occurring, accidental, or the result of a deliberate act by a state or non-state actor. That includes building global capacity so that we are better prepared for threats such as the recent Ebola outbreak in West Africa and working together, in close cooperation with WHO, to develop a Global Action Plan on antimicrobial resistance.

2014年6月

BBC

Antibiotic resistance: Cameron warns of medical 'dark ages'



Fergus Walsh
Medical correspondent

🕒 2 July 2014 📄

f 🗨️ 🐦 ✉️ Share



The world could soon be "cast back into the dark ages of medicine" unless action is taken to tackle the growing threat of resistance to antibiotics, Prime Minister David Cameron has said.

2014年7月

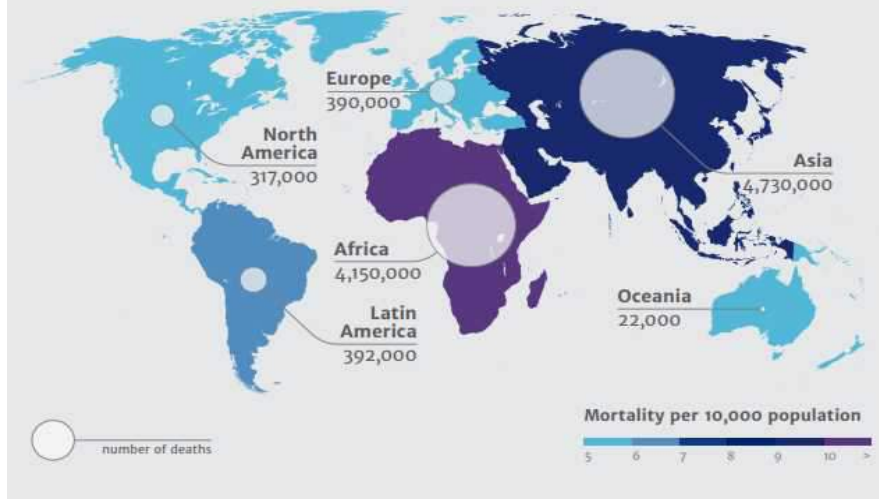
<https://www.bbc.com/news/health-28098838>

Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations

The Review on Antimicrobial Resistance
Chaired by Jim O'Neill
December 2014

2014年12月

Deaths attributable to AMR every year by 2050





2015

5つの目標を立てるとともに、 各国にアクションプラン策定 を求めた

- 教育啓発
- サーベイランス、研究
- 衛生状態や感染予防策の改善
- ヒト・動物領域における抗菌薬の
適正使用
- 新規薬剤、診断機器、ワクチンな
どの開発

Global Database for Antimicrobial Resistance Country Self Assessment



Map View

Visualization View

Table View

Response Overview

Download Responses

Print

Choose your question and filters:

Survey year

2018-19

Question

5.1 Country progress with devel

WHO

FAO

OIE

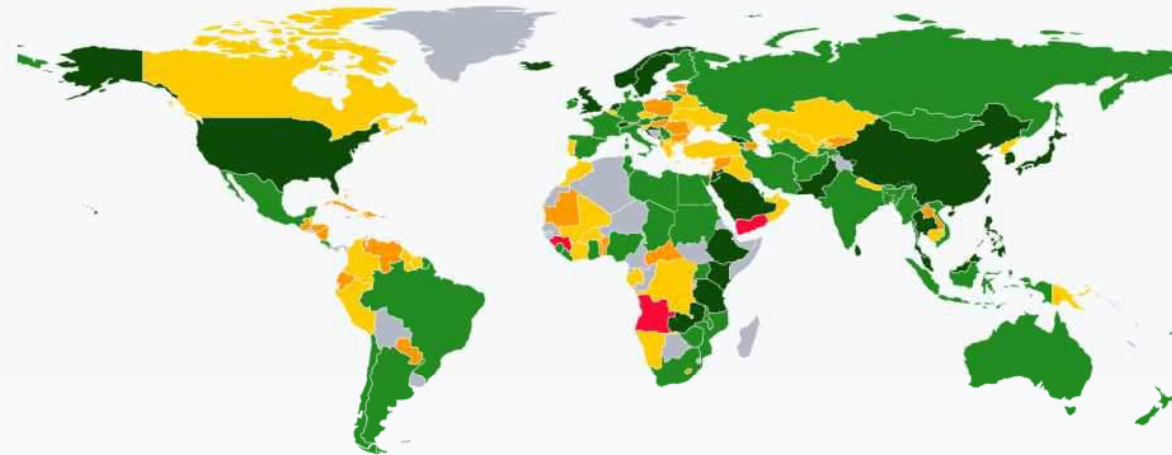
Income

WHO Region

All

Country

All



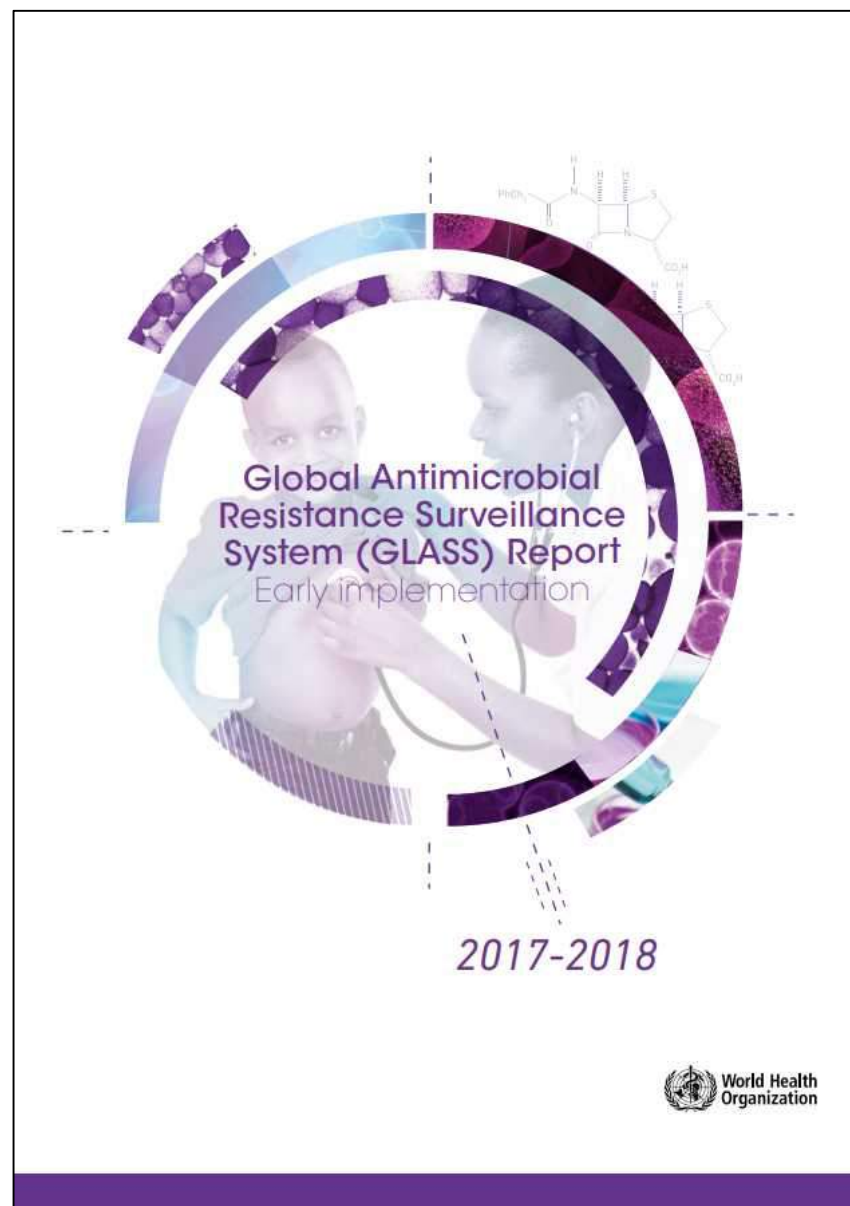
5.1 Country progress with development of a national action plan on AMR

- A - No national AMR action plan.
- B - National AMR action plan under development.
- C - National AMR action plan developed.
- D - National AMR action plan approved by government that reflects Global Action Plan objectives, with an operational plan and monitoring arrangements.
- E - National AMR action plan has funding sources identified, is being implemented and has relevant sectors involved with a defined monitoring and evaluation process in place.



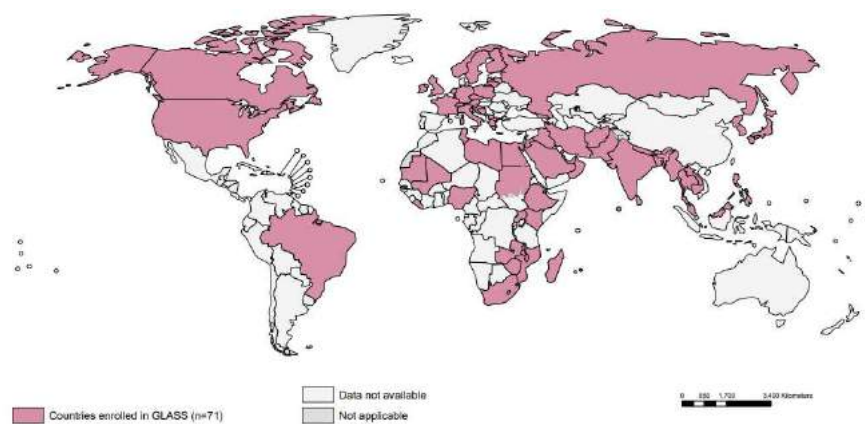
Privacy | Terms of use
Copyright WHO - 2018

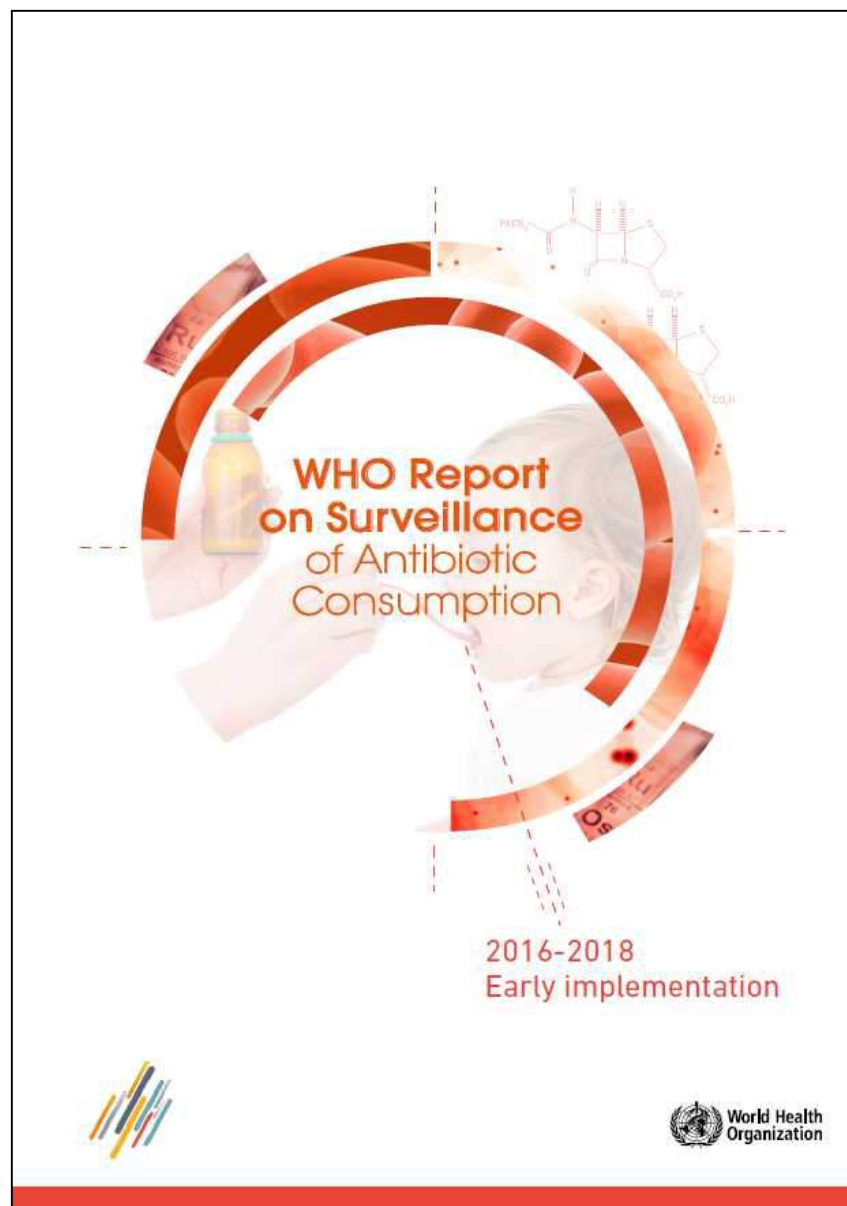
<https://amrcountryprogress.org/>



2018

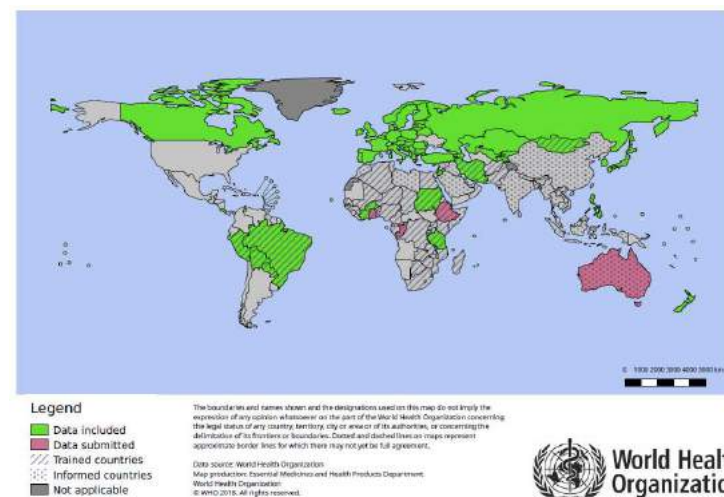
- 統一された基準による薬剤耐性のサーベイランスシステムを構築しつつある
- キャパシティビルディングなど課題は多い



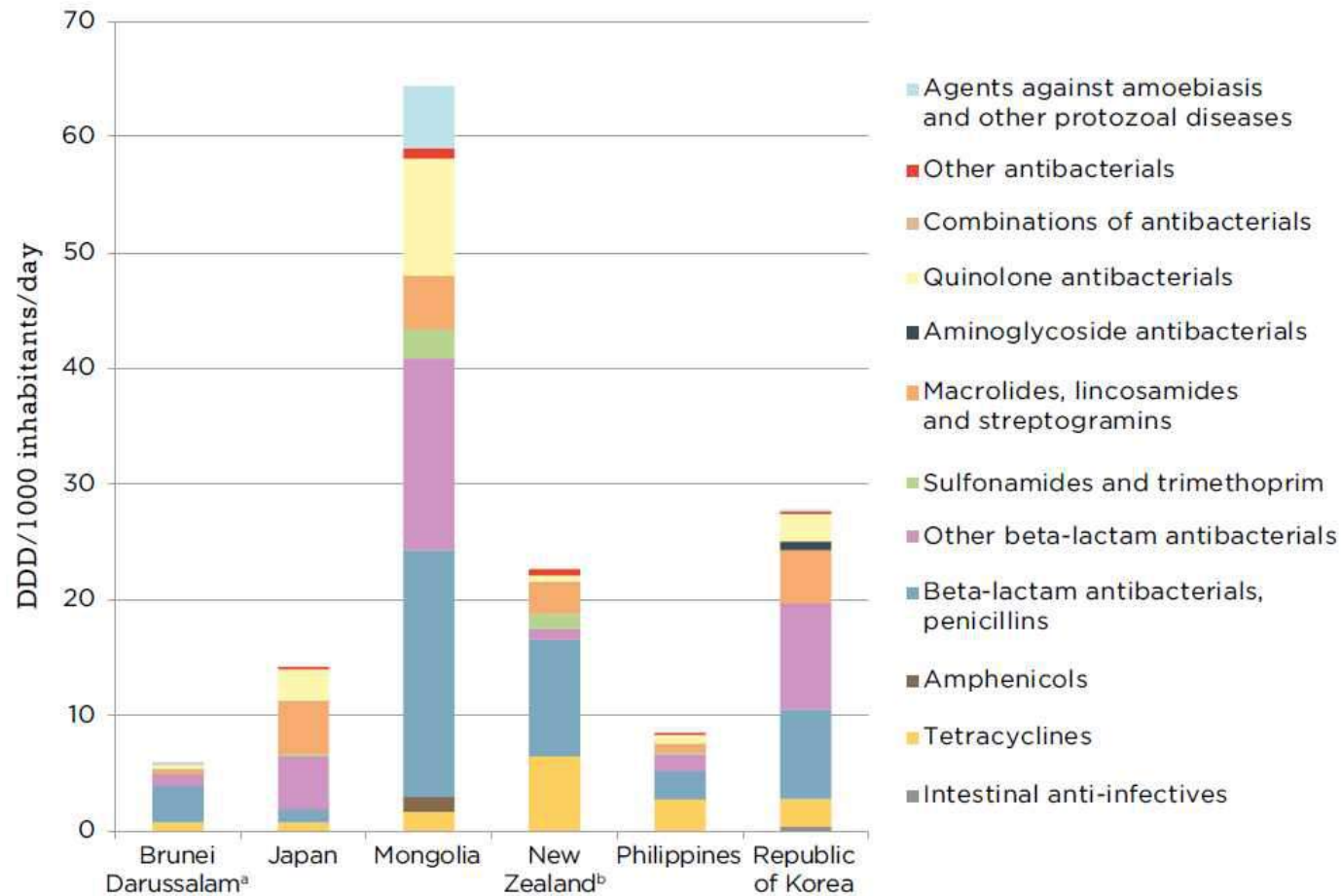


2018

- 統一された基準による抗菌薬消費量サーベイランスシステム
- 参加国は不十分：東南アジア、南アジアの国々がほとんど参加していない



西太平洋地域6力国の抗菌薬消費量



^a Only public sector reported.

^b Only community consumption reported.



ResistanceMap

CDDEP THE CENTER FOR
Disease Dynamics,
Economics & Policy
WASHINGTON DC • NEW DELHI

Antibiotic Use

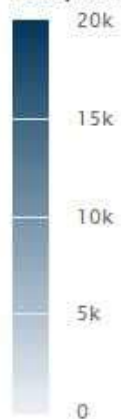
Map

Trend

Chart

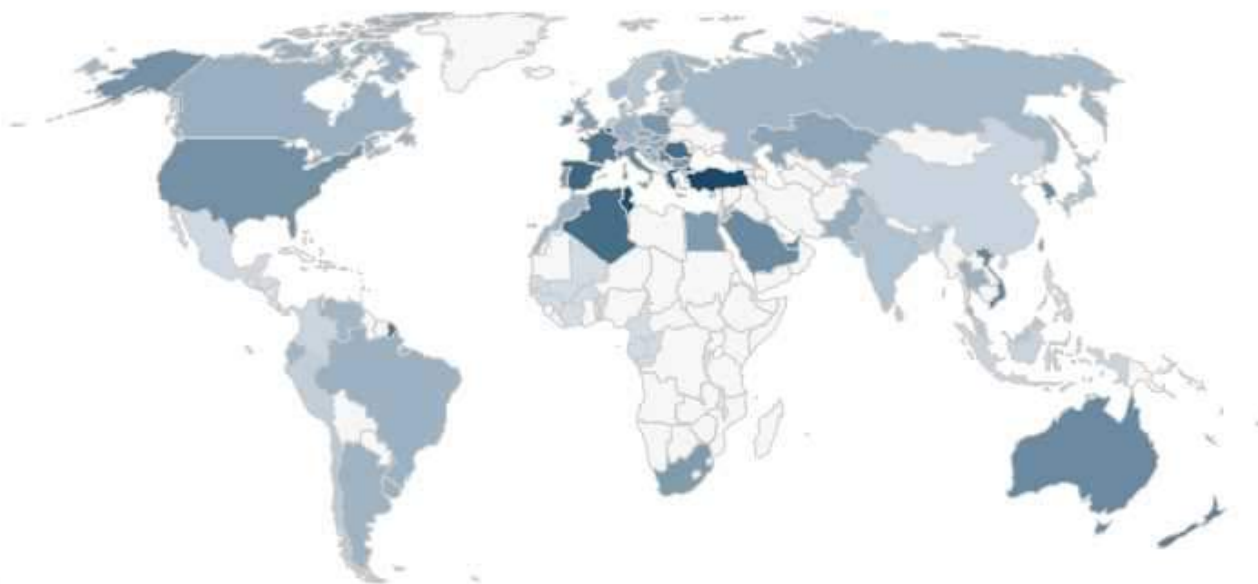
- +

DDD/1000 Pop



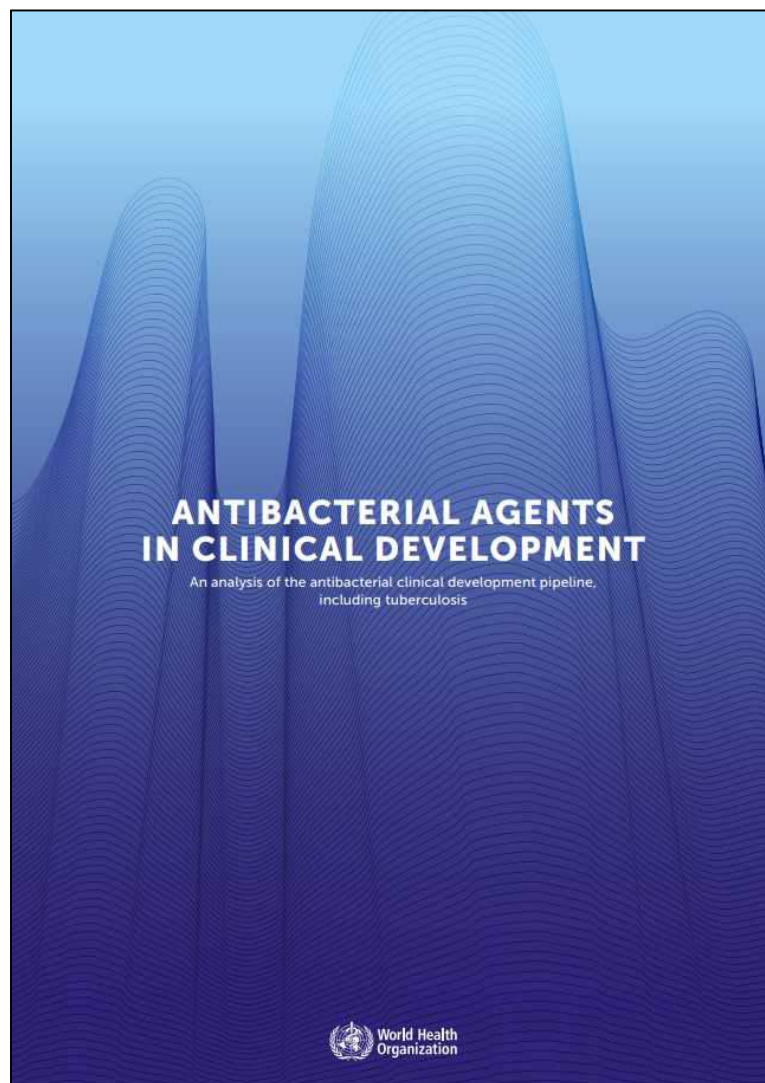
Use of All Antibiotics in 2015

Source: IQVIA



Data obtained under license IQVIA's
MIDAS and Xponent information services. All Rights Reserved

<https://resistancemap.cddep.org/AntibioticUse.php>



- 開発中の抗菌薬は薬剤耐性の増加に対応するには不十分
- 結核や薬剤耐性GNRの治療薬により多くの投資が必要
 - ✓ 新しい系統の薬剤、GNR治療用の経口抗菌薬が求められる

2017

1

THE LANCET
Infectious Diseases

COMMENT | VOLUME 18, ISSUE 3, P242-244, MARCH 01, 2018

Unavailability of old antibiotics threatens effective treatment for common bacterial infections

Thomas Tängdén • Céline Pulcini • Helle Aagaard • Manica Balasegaram • Gabriel Levy Hara
[Show all authors](#)

Published: March, 2018 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30075-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30075-6)

2

access to
MEDICINE
FOUNDATION

About us News Events Publications Contact

NEWSROOM ▶ DRUG RESISTANCE AND ANTIBIOTIC SHORTAGES: NEW... ▶

Drug resistance and antibiotic shortages: New white paper makes case for fixing the antibiotic market

Amsterdam, the Netherlands, 31 May 2018 - Today, the Access to Medicine Foundation... is that antibiotic supply chains are on the brink of collapse, putting basic healthcare... k, in a new white paper titled "Shortages, stockouts and scarcity: the issues facing... ecurity of antibiotic supply and the role for pharmaceutical companies". Urgent... n is needed to rebuild the antibiotics market. The paper shows how some... maceutical companies are responding.

3



Meeting Report

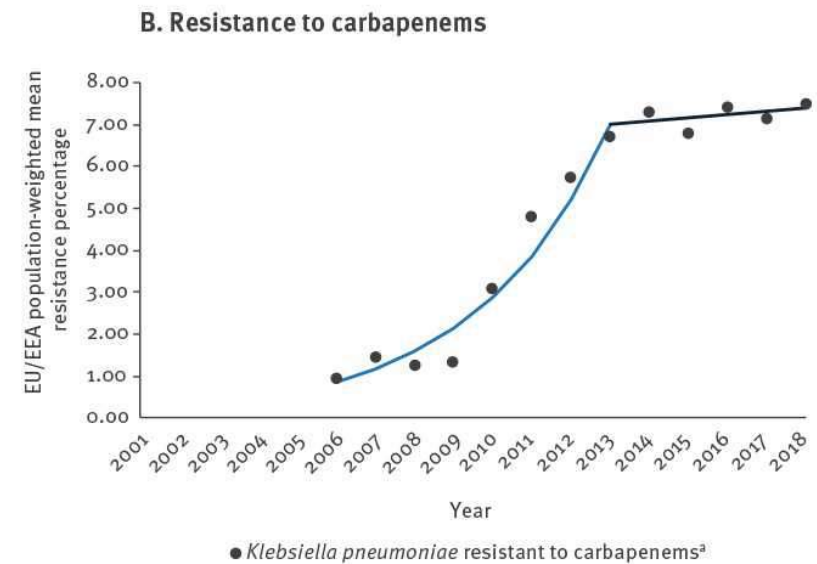
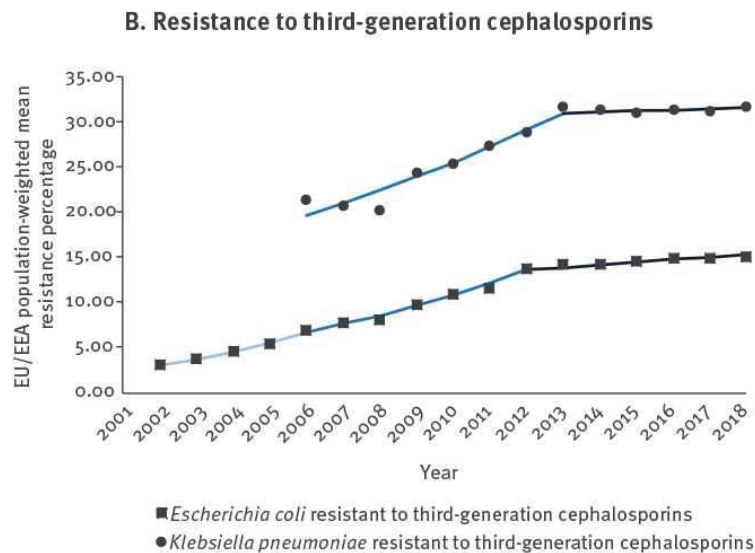
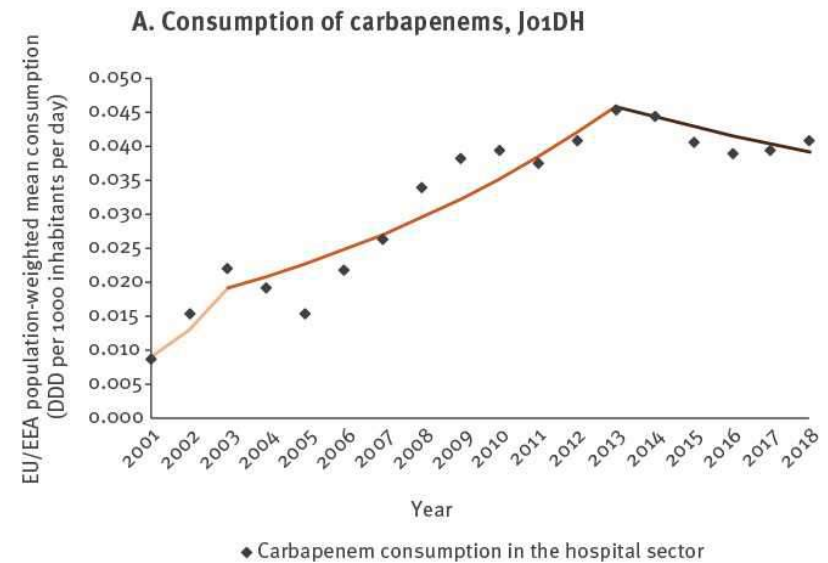
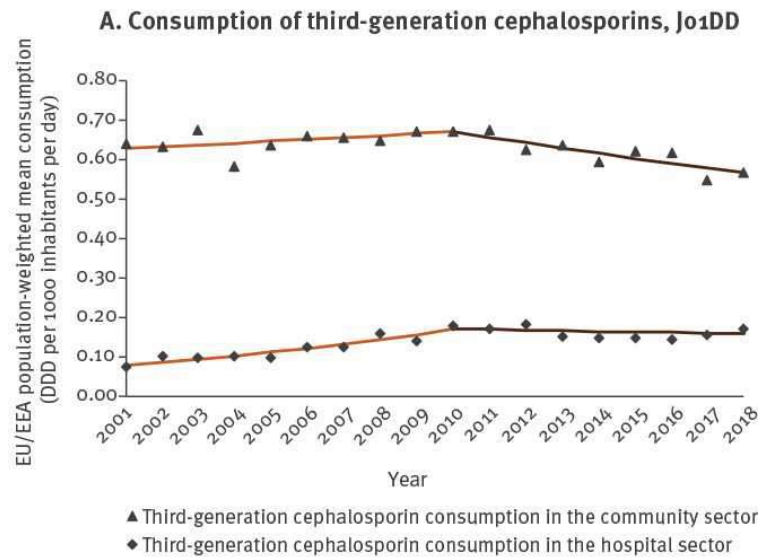
Antibiotic Shortages: Magnitude, Causes and Possible Solutions

Norwegian Directorate of Health, Oslo, Norway

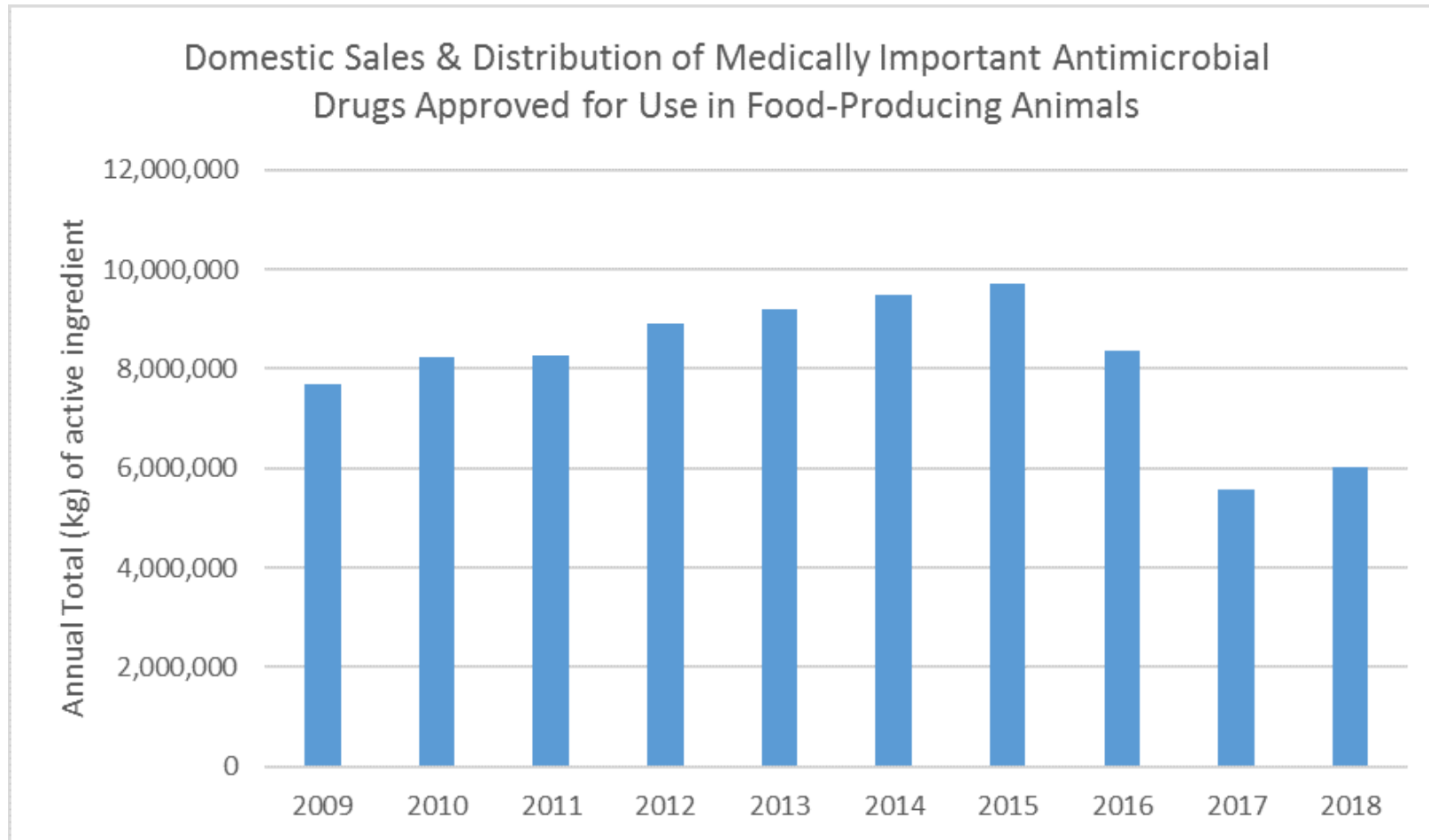
10-11 December 2018

1. Lancet Infect Dis. 2018;18:242-244.
2. <https://accesstomedicinefoundation.org/newsroom/drug-resistance-and-antibiotic-shortages-new-white-paper-makes-case-for-fixing-the-antibiotic-market>
3. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311288/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.02-eng.pdf>

抗菌薬消費量と腸内細菌科細菌の耐性の推移（欧州）



家畜に使用する抗菌薬販売量（米国）





「時間は残されていない」

- 2050年までに1000万人/年が死亡する恐れ
- 2008-09年金融危機に匹敵する世界経済へのダメージの恐れ

(国連事務総長への報告書)

2019

Fig 1. A One Health response to address the drivers and impact of antimicrobial resistance

“One Health” refers to designing and implementing programmes, policies, legislation and research in a way that enables multiple sectors and stakeholders engaged in human, terrestrial and aquatic animal and plant health, food and feed production and the environment to communicate and work together to achieve better public health outcomes.

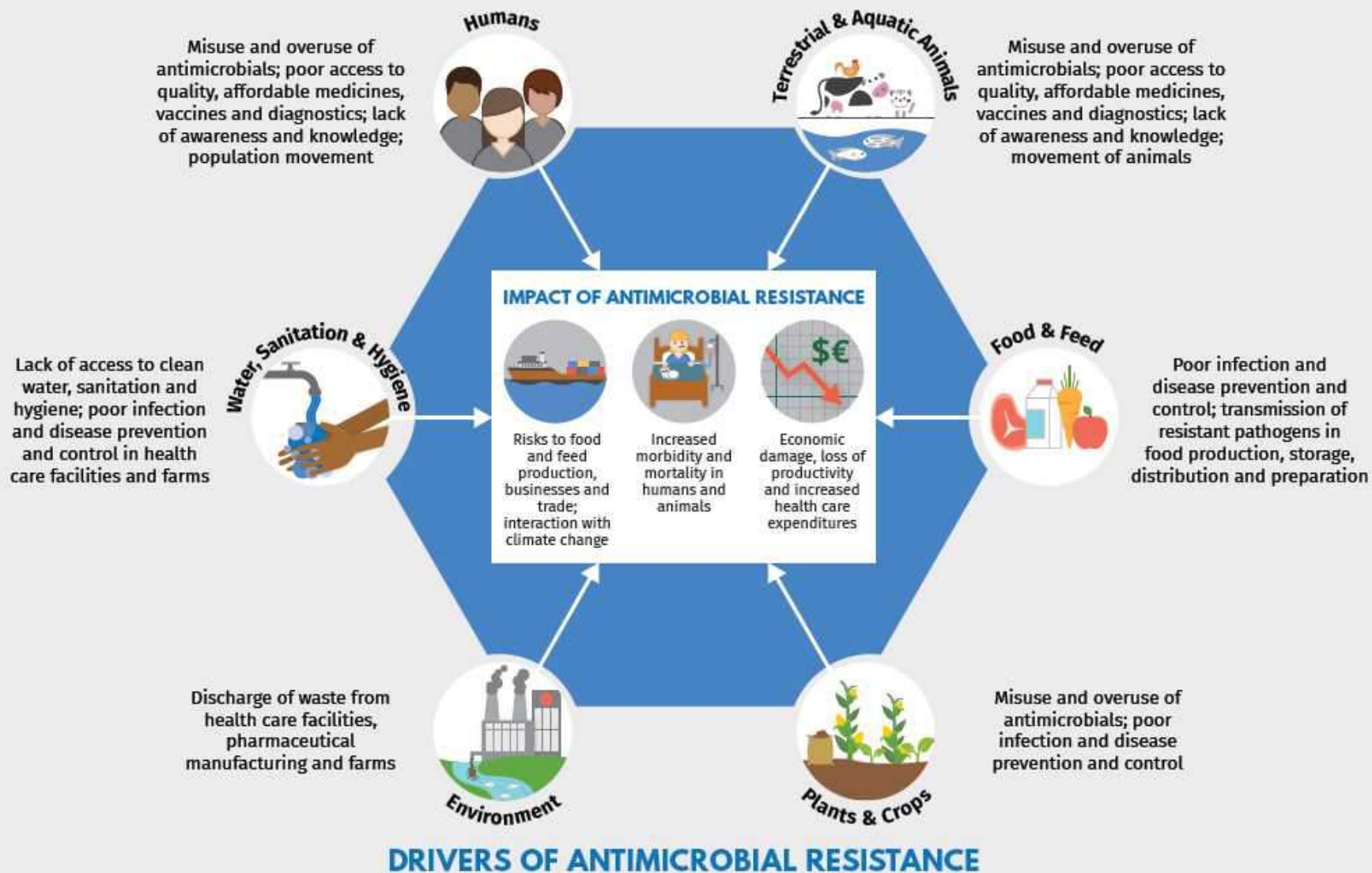


Fig. 2: One Health, IACG recommendations and the Sustainable Development Goals





[本文へ](#)

文字サイズ [小](#) [中](#) [大](#)

[ENGLISH](#) [日本語](#)

 [サミット情報](#)

 [ニュース](#)

 [文書・資料](#)

 [関連イベント](#)

 [写真・動画](#)

 [取材情報](#)

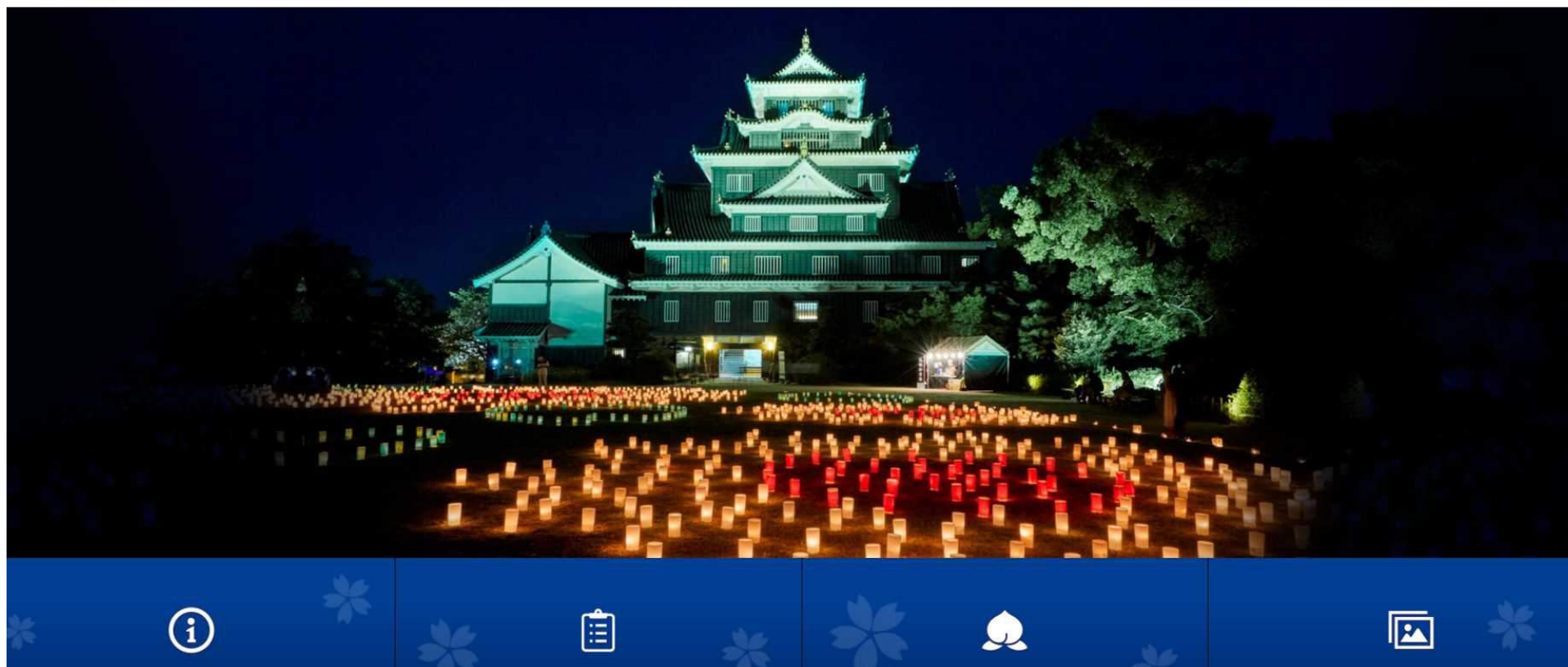
 [リンク](#)



G20 大阪首脳宣言

2019 年 6 月 28 日・29 日

33. 我々は、薬剤耐性（AMR）に取り組むためのワン・ヘルス・アプローチに基づく努力を加速させる。国連 AMR に関する機関間調整グループ及びその他の関連イニシアティブから勧告を受けた AMR に関する国連事務総長報告書を認識し、我々は、国際機関を含む全ての関係者に対し、AMR と闘うための世界的な取組に貢献する、それぞれの任務に関連する項目に関して行動し協調するよう促す。我々は、感染予防及び行き過ぎた抗菌薬使用の削減のための政策手段の必要性を認識する。抗菌薬の管理とアクセスを促進するために更なる行動をとるべきである。国際薬剤耐性研究開発ハブによる進行中の取組に留意し、我々は AMR に取り組むための研究開発を促進する。我々は、関心ある G20 構成国及び国際薬剤耐性研究開発ハブに対し、AMR 研究開発の最良のモデルを特定するため、プッシュ及びプルの仕組みを分析し、関連の G20 閣僚に報告するよう求める。



<https://g20-meeting2019.mhlw.go.jp/health/jp/>

保健大臣宣言（全5章、52項目）のうち、
1章10項目が薬剤耐性（AMR）に関する記載となっている

Take Home Messages

- 薬剤耐性（AMR）の問題は先進国、開発途上国のいずれにおいても大きな問題となっている
- 国際社会はWHOを中心に取り組んでおり、保健医療の枠を超えた課題と捉えられている
- 一部は成果が見えつつあるものの、全体としては対策の入り口に立ったばかりの段階であり、今後長い取り組みが必要となる