

〈総説〉

## ワンヘルスアプローチとは～環境と微生物を中心に～

<sup>1)</sup>北里柴三郎記念館

<sup>2)</sup>北里大学医療衛生学部再生医療・細胞デザイン研究施設

<sup>3)</sup>北里大学医療衛生学部微生物学研究室

北里英郎<sup>1)</sup>、江田諒太郎<sup>2)</sup>、久保 誠<sup>2),3)</sup>

ワンヘルスとは、「動物の健康」「自然（環境）の健康」「ヒトの健康」の全てが密接に関わり合うことで、人類にとって重要な「一つの健康」を形成するという考え方です。そして、三つの健康が一つでも崩れることで「一つの健康：ワンヘルス」に大きな影響を及ぼします。

過去を振り返ると、開発に伴う自然破壊、産業革命以来続く地球温暖化、幾度と繰り返される人獣共通感染症や新興感染症の発生によりヒトの健康が脅かされてきました。また、動物（家畜）の飼育環境下では生産効率を上げるために複数の抗菌薬が使用されたことにより、多くの薬剤耐性（AMR: antimicrobial resistance）菌が出現することになりました。これらのAMRは、家畜（野生動物）を介してヒトに直接感染し、或いは河川に流入したAMRにより汚染された水を散布して栽培された野菜をヒトが食することにより間接的に感染します。これらの結果として、治療薬の選択に難渋するAMRが蔓延し「ヒトの健康」が脅かされます。そのため、自然（環境）にヒトが産み出したAMRが蔓延し常在することは、極めて大きな社会問題となり得ます。2015年に抗菌薬が効かない感染症への危惧から、G7サミットの議題でも取り上げられ、グローバルアクションプラン（WHO2015）、AMR対策アクションプラン（厚生労働省2016）が策定された経緯があります。その経緯もあって、2013年当時、日本における1000人あたりの平均1日抗菌薬使用量は欧米諸国に比べると低いにも関わらず、幅広い細菌に有効であるセファロスポリン系（ $\beta$ -ラクタム系の一つ）、キノロン系及びマクロライド系の抗菌薬の使用割合が極めて高いことが問題視されて

いました。しかしながら、抗菌薬の適正使用を推進したことにより、これらの経口薬使用量は2013年と比較して2019年には約20%減を達成しています<sup>1)</sup>

その一方で抗菌薬の一種であるカルバペネムは、処方箋が必要である日本国内でも使用量が増加しました。その結果、カルバペネム耐性菌は増えており、高度に多剤耐性を獲得した耐性菌に対して治療に極めて難渋するようになっています。

本稿では、ワンヘルス概念の観点から、都市化に伴う自然破壊が原因とされるニパウイルス感染症、都市化に伴う地球温暖化が一因とされるデングウイルス感染症、人獣共通感染症の一つでもあると考えられる新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、最後に、AMRとして病院排水中から検出されたカルバペネム耐性菌に焦点をあて、事例をご紹介します。

### 1. 自然破壊によりヒトの健康が脅かされる ～ニパウイルス感染症<sup>2)</sup>～

人獣共通感染症とされるニパウイルス感染症は、1999年にマレーシアで発生したニパウイルスによる豚の呼吸器感染症とヒトで発症する脳炎です。症状としては、急激に現れる発熱、頭痛、めまい、嘔吐など、急性脳炎を示します。患者の55%では意識障害や脳幹機能不全症状が認められ、ミオクロヌス、筋緊張低下、高血圧、多呼吸などもみられました。致死率は32%と非常に高い上、神経障害など後遺症を呈した患者も14%に昇りました。ニパウイルスの自然宿主はコウモリですが、豚

にも感染すると考えられています。ウイルス出現に至った原因は、マレーシアにおける養豚業が森林の近くにまで拡大したこととされ、自然宿主であるコウモリから直接ヒトあるいは豚を介してヒトに感染したことが認められています。一方で、ヒトからヒトへの感染はそれほど強くないと考えられています。

## 2. 地球温暖化と都市化による感染症の拡大 ～ Dengue Virus 感染症<sup>3,4)</sup> ～

デング熱は、ネッタイシマカやヒトスジシマカが媒介する昆虫媒介性の感染症です。主たる感染地域は熱帯で、ネッタイシマカの吸血行動によって感染が拡大すると考えられています。現在、日本にはネッタイシマカが生息していないと考えられていますが、東南アジア滞在中にネッタイシマカの吸血を介してデングウイルスに感染したと考えられるウイルス保有者が帰国後に国内に生息しているヒトスジシマカに吸血され、海外渡航歴のなかった邦人の間で感染が拡大した例があります(図1)。ヒトスジシマカは、地球温暖化により本州以南に分布していると考えられ、温暖化により、冬季に雨水マスが凍らず越冬できないとされた蚊の死亡率が低下したこと、夏季の気温上昇によるウイルス増殖の活発化や服装の軽装化も相まって感染リスクが増加していると考えられます。デング熱の潜伏期は4～7日程度とされ、悪寒を伴って急な高熱を出しますが、3日程度で37度まで解熱し、1日お

て39度あたりまで再び上昇し、2日ほどで解熱というM字型の熱型を示すことが多いとされています。他に、頭痛、眼窩痛、筋肉痛、関節痛などが知られています。また、発症3～4日で胸部から非特異的な発疹が四肢や顔面に広がりますが、通常、3～7日程度で消失して回復するとされています。

## 3. 人獣共通感染症 (ウイルス) ～ 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ～

ヒトのコロナウイルス感染症は一般的な風邪症状の15%を占めることが知られていましたが、2000年以降致死性の高いコロナウイルス感染症として3度のアウトブレイク (SARS, MERS, COVID-19) が発生しました。そのうち現在も収束に至っていないCOVID-19は新たに出現したSARS-CoV-2によって引き起こされ、WHOはパンデミック (世界的大流行) と認定しました。図2に示す様に、いずれも自然宿主はコウモリと考えられていますが、中間宿主としてSARSはハクビシン、MERSはヒトコブラクダ、COVID-19はコウモリまたは別の動物であると考えられ、これらの動物を介してヒトに感染したことが考えられます。コウモリは、多くのウイルス感染などに耐性を示すことが知られており<sup>5)</sup>、感染症の貯蔵庫として自然界に存在していることもヒトにとっては大きな脅威になり得ます。その中でSARS-CoV-2は、何らかの中間宿主を経て、あるいは直接ヒトへと感染し、ヒトからヒトへ飛沫や

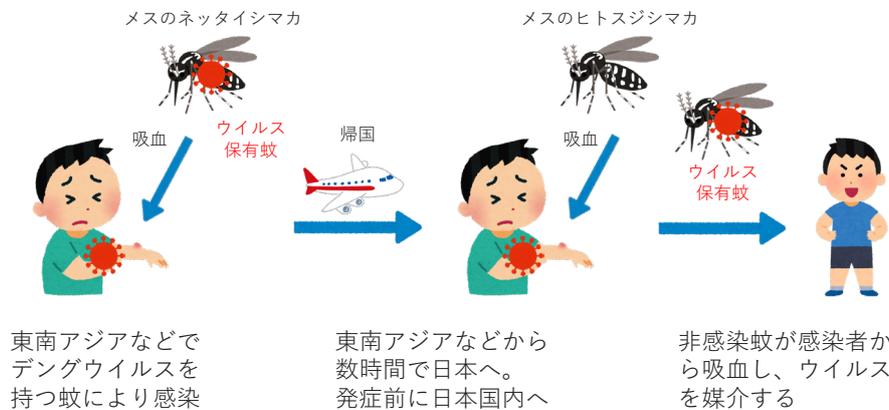


図1 デングウイルス感染様式

東南アジアなどでデングウイルスを保有するネッタイシマカに刺された場合、入国時には発症しておらず入国後、発症しヒトスジシマカにより感染が拡大しました。

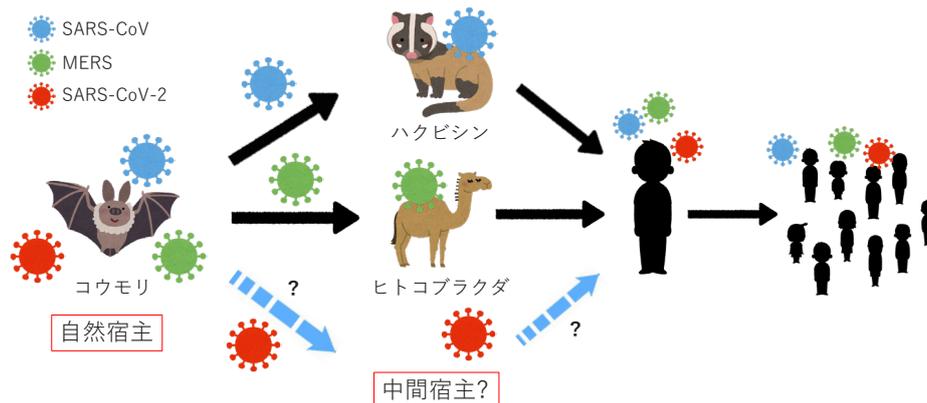


図2 SARSウイルス感染様式

自然宿主としては、三種のSARSウイルスともに、コウモリが考えられていますが、中間宿主としては、SARSウイルスがハクビシン、MERS ウイルスがヒトコブラクダ、SARS-CoV-2ウイルスの中間宿主は不明ですが、それらからヒトに感染し、ヒト-ヒト感染に繋がったと思われます。

エアロゾルを介して感染拡大したと考えられます (図2)。SARS-CoV-2の宿主受容体は、angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)であることが知られていますが、他の人獣共通感染症と同様に、このウイルスはそれぞれの動物の受容体に対応できるように変異し、感染を広げていると考えられます。COVID-19の臨床的特徴の一つに、感染が成立しているにも関わらず無症状を呈し、多くのウイルスを排出している感染者(不顕性感染)が一定数いることです。このこともヒトからヒトへの感染拡大に繋がったと考えられます。COVID-19患者の多くは風邪症状で寛解しますが、一部で重症化に至り急性呼吸窮迫症候群、敗血症、多臓器不全を伴います。画期的な世界初のmRNAワクチン投与とマスク着用や手指衛生

による感染症対策が功を奏して、一部の制約はありますが日常生活を送れるまでになって来ました。しかしながら、国産によるワクチンや抗ウイルス効果を示す特効薬の製品化が待たれます。このように、動物の健康が害されることでヒトに伝播する人獣共通感染症と言う脅威に対して今後も注視していく必要があります。

#### 4. Antimicrobial resistance (AMR)<sup>6</sup>

抗菌薬は、人間のみならず畜産業、水産業、農業など幅広い分野で用いられています。特に畜産業においては、感染症の予防のみならず発育促進のために使用されており、中国、米国のみならず日本でもヒトへの使用量より

菌種	分離年	由来	プラスミド長	プラスミド種	薬剤耐性遺伝子				
					blaIMP-1	aac(6)-IIC	qnrB6	su1	tet(B)
<i>C. freundii</i>	2006	臨床材料	270.5 Kbp	IncHI2	+	+	+	+	+
<i>E. asburiae</i>	2011	臨床材料	329.1 Kbp	IncHI2	+	+	+	+	+
<i>K. pneumoniae</i>	2011	臨床材料	334.9 Kbp	IncHI2	+	+	+	+	+
<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>Hoffmannii</i>	2015	臨床材料	328.9 Kbp	IncHI2	+	+	+	+	+
<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>Steigerwaltii</i>	2016	臨床材料	374.0 Kbp	IncHI2	+	+	+	+	+
<i>E. hormaechei</i> subsp. <i>Steigerwaltii</i>	2017	臨床材料	332.5 Kbp	IncHI2	+	+	+	+	+
<i>E. kobei</i>	2018	病院排水	399.0 Kbp	IncHI2	+	+	+	+	+
<i>C. braakii</i>	2019	病院排水	290.0 Kbp	IncHI2	+	+	+	+	+

図3 病院排水中から検出されたCREのプラスミド分析

CREを病院排水中から検出すると、様々な菌種が共通のプラスミド骨格を有していました。

も多いことが指摘されています。AMR（薬剤耐性）による感染症によって毎年日本で約8000人、全世界で127万人の死者が出ていますが、2017年に、取り上げた $\beta$ -ラクタム系の抗菌薬耐性菌の一種であるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌群（CRE: carbapenem-resistant Enterobacterales）は、特に大きな脅威になっています。当研究室では、2018～2020年の間、関東地方のある病院排水からCREを検出し、その遺伝子解析を行いました(図3)。その結果、病院排水から採取したCREの多くの菌種から臨床分離株が有する薬剤耐性プラスミドと類似した薬剤耐性プラスミドを検出し、菌種間でカルバペネム耐性に由来するカルバペネム耐性遺伝子が薬剤耐性プラスミドにより伝播していることが示唆されました。また、病院排水の環境が、プラスミド伝播に有利なことも示唆されました。病院排水がCREのような耐性菌で汚染されることは環境汚染であり、ワンヘルスの概念からしてもヒトの健康に対して大きな脅威となります。

### まとめ

過去には「ヒトの健康」を中心に据えた治療方法の開発や対策が考えられてきました。しかしながら現在、ヒト・動物・自然の健康こそが、全ての生命体を育む地球の健康を守るいわゆる一つの健康「ワンヘルス」の概念であることは疑いの余地はありません。ヒトは自らが手にした文明によって、自然破壊、地球温暖化、抗菌薬を乱用することなどで地球の健康に後戻りのできない危機を与えようとしています。将来のためにも国を挙げて早急に「ワンヘルス」対策に取り組む必要があります。

### 文献

- 1) 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2020  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou\\_412188.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_412188.html)
- 2) ニパウイルス感染症とは  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/447-nipah-intro.html>
- 3) <速報>約70年ぶりに確認された国内感染デング熱の第1例に関する報告  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/693-disease-based/ta/dengue/idsc/iasr-news/5268-pr4191.html>
- 4) 地球温暖化が進むと秋も蚊が活発になる!? 懸念される感染症の脅威とは | COOL CHOICE 未来のために、いま選ぼう。  
<https://ondankataisaku.env.go.jp/coolchoice/weather/article02.html>
- 5) Tarigan R, Katta T, Takemae H, Shimoda H, Maeda K, Iida A, Hodo E. Distinct interferon response in bat and other mammalian cell lines infected with *Pteropine orthoreovirus*. *Virus Gene* 2021; 57(6): 510 – 520.
- 6) 薬剤耐性（AMR）とワンヘルス（One health） | 医療従事者の方へ | かしこく治して、明日につなぐ～抗菌薬を上手に使うAMR対策～  
<https://amr.ncgm.go.jp/medics/2-6.html>

## What is the one health approach - Focusing on the environment and microorganisms

<sup>1)</sup> Shibasaburo Kitazato Memorial Museum

<sup>2)</sup> Research Facility of Regenerative Medicine and Cell Design,  
Kitasato University School of Allied Health Sciences

<sup>3)</sup> Department of Microbiology, Kitasato University School of Allied Health Science

Hidero Kitasato<sup>1)</sup>, Ryotaro Eda<sup>2)</sup>, Makoto Kubo<sup>2),3)</sup>

**Summary** One health is concept to make one important health that is closely related to health of animals, earth (environment) and human. It is known that one health is affected heavily when one of above health collapsed. The health of human was threatened by destruction nature with development, global warming since industrial revolution, several times of zoonosis and emerging infectious disease. In addition, abuse of antibacterial drugs in order to increase productivity of domestic animals, led to appearance of antimicrobial resistance (AMR), and the diffusion in nature caused serious infection resulted almost 8000 dead people per year in Japan. In this article, we introduce Nipa virus infectious disease, dengue fever and COVID-19, caused by environmental destruction, global warming and zoonosis, respectively, and AMR from hospital drainage, focused on carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE).

**Key words:** One Health approach; Nipah virus infection; Dengue virus infection; Viral zoonoses; Novel coronavirus (COVID-19); Antimicrobial resistance (AMR).