

大阪市内で分離される腸内細菌科カルバペネム耐性菌の 分子疫学解析に関する研究

研究分担者：朝野和典（大阪大学大学院医学系研究科感染制御学講座感染制御学）

研究要旨 広域抗菌薬カルバペネム系抗菌薬に耐性の腸内細菌科（CRE）は世界中に蔓延しつつあるが、日本での検出率は約0.1%と大変低い状態である。本研究では、CREによる大規模なアウトブレイクが発生した関西地区の中核病院（O病院）で、我々が既にタイ国のカルバペネム耐性アシネトバクター（CRAb）の院内感染対策に利用し、抑止効果があることを確認している、LAMP法による迅速スクリーニング法を導入し、陽性者のコホーティングを行い、有効性を検証した。結果、新規の感染例を大幅に減少させることに成功した。一方で、地域医療連携の進んでいる現在の医療状況において、周辺地域を含めた薬剤耐性菌の蔓延状況を調査することが重要となってくるが、本研究ではO病院を中心とした周辺病院に、そのためのネットワークを構築することができた。また、今後海外からNDM-1やKPC産生型のCREの増加も予見されることから、タイ国などにおいてセンチネル・サーベイランスと菌株収集を国立感染症研究所と共同で実施する準備を行った。さらに、2014年にWHOが発表した「ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance」の抄訳も公表予定である。

A. 研究目的

近年、薬剤耐性菌の出現が世界的に問題となっている。2011年の世界保健デーには、WHOが『Post Antibiotic Era（抗菌薬の効かない時代）』、2013年にはCDCが、『薬剤耐性菌の脅威』といった標語を作り、世界的な薬剤耐性菌の蔓延について強い警戒を促している。一方、我が国においては、院内感染対策が1990年代後半に認知され始め、2000年からの10年程度で有効なシステムを構築することができたため、世界で問題となっている耐性菌、特にカルバペネム耐性細菌の出現頻度は諸外国に比べてかなり低い状況にある（表1）。

しかし、平成26年3月には関西地区の中核病院（O病院）において、広域抗菌薬として用いられるカルバペネム系抗菌薬に耐性を獲得した薬剤耐性菌である腸内細菌科カルバペネム耐性菌：Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) による大規模な院内感染が発生した。本事案では、入院患者に対する実際の健康被害にとどまらず、薬剤耐性菌が広がるという不安が国民全体に蔓延し、安心安全な医療自体への信頼性が低下すると

いう事態に発展した。こうした事態を防ぐために、薬剤耐性菌に対する対策の構築は喫緊の課題である。

薬剤耐性菌の頻度の少ない初期における薬剤耐性菌に対する院内感染対策の最善の方法は『Search and Destroy（潜敵必滅）』、すなわち少数の侵入に対して、徹底した隔離策を講じることであり、その前提となる手法がActive Surveillance（積極的サーベイランス；入院患者を一時隔離し、薬剤耐性菌の有無を検査する）を利用した早期介入である。Active Surveillanceには迅速検査診断法の確立が重要であり、我々はLAMP法（Loop-Mediated Isothermal Amplification法）によるカルバペネム耐性アシネトバクター（CRAb）の早期検出法（感度：88.6%（95% CI: 75.4–96.2%）、特異度：90.8%（95% CI: 81.9–96.2%））を開発し、タイ国マヒドン大学ラマティボディ病院において院内感染を約50%減少させることに成功している（図1）。この経験を生かして、O病院で検出されたCREに対する迅速診断法を同様の方法で開発することとした。そして、この検出法を院内サー

表1 世界のカルバペネム耐性菌の分離率

種	耐性菌分離率			
	アメリカ	ヨーロッパ	アジア	日本
アシネトバク ター・バウマニ	50%	50-80%	80-90%	2%
大腸菌	2%	10-25%	5-10%	0.1%
肺炎桿菌	10%	10-25%	0-50%	0.2%

CDC. 2013. Antibiotic resistance threats in the United States
ECDC. 2013. Summary of latest data on antibiotic resistance in the EU
WHO. 2014. ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on surveillance

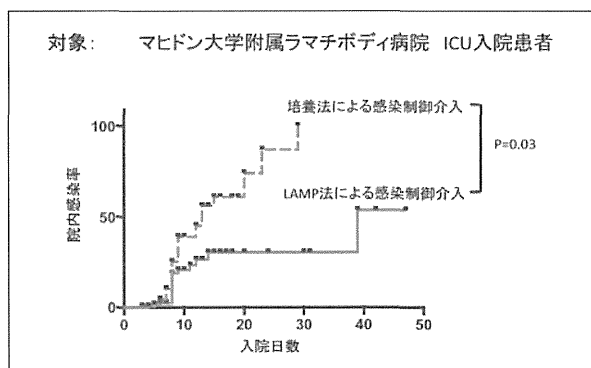


図1 カプランマイヤー曲線;
LAMP法(CRAb)の導入による院内感染率

バイランスとして用い、院内感染の防止へと役立てることを目標とした。(研究1)

また、国を挙げて地域医療連携の推進が行われており、一病院のアウトブレイク事例がその病院だけに留まっているかを調べるのが重要となってくる。当該医療機関は、地域の中核医療機関であり、急性期医療を終えた患者が関連病院に転院することも多く、地域の関連医療機関に広く蔓延している可能性が強く示唆される。今回、O病院の後方病院の患者におけるCRE保菌率と、それまでの入院歴などとの関連性を明らかにすることを目的とした。(研究2)

B. 研究方法

(研究1) O病院入院中の患者より無作為に集めた検体に対し、LAMP法による同定方法の開発検討を行った。O病院で問題となっているCREは消化管に保菌することが知られているので、便検体、あるいは直腸スワブ検体を直接用いることができるような処理方法の確立を目指した。検査方法が確立できた後に、病院内の検査方法として導入し、院内感染減少への寄与について、調査を行っ

た。

(研究2) O病院の関連病院を対象とし、無作為に選んだ入院中の患者から、同意を得られた後に便培養・直腸スワブの検体を採取した。検査結果(CRE保有の有無)と疫学情報(年齢・性別・検体名・入院日・検体採取日・O病院を含めた過去10年間の入退院歴、海外渡航歴)についての関連性について検討を行った。複数の病院が参加するに当たり、検査基準の統一を担保するために、全ての検体の検査をBML株式会社に一括で依頼することとした。

(倫理面への配慮)

(研究1) O病院で行われているサーベイランス検体の余剰検体のみを収集するので、患者にさらなる負担を強いることはなかった。また、新規検出法の開発に用いる可能性があることについては院内で広く周知を図った。大阪大学側には、個人を特定できる情報を削除した後、検体と培養検査結果(当該菌の有無)についてのみ譲渡し、開発研究を行った。

(研究2) 国立感染症研究所感染症疫学センター・大阪大学・O病院・協力各病院において倫理委員会を開催し、本研究についての承認を受けた。また、参加者に対してはインフォームドコンセントを行い、同意を得られた方だけを対象とした。個人情報の取り扱いについては、各病院の担当者(感染管理部署など)が個人を特定できる情報を削除した後に、感染症疫学センター・大阪大学にデータを譲渡することとした。

C. 研究結果

(研究1) O病院における院内感染は bla_{IMP-6} 型によるものであったため、LAMP法を利用するに当たり、1塩基のみ異なる bla_{IMP-1} 型のプライマーとしてすでに論文化されているもの(荒川宜親 感染症誌 80: 405~412, 2006)を利用した(図2)。プライマーの性能を確認するために、菌株から抽出したDNAをサンプルとしたところ、PCR法と完全に結果が一致したため、これを続けて用いることとした。

次に、臨床検体に対して、DNA抽出を行わずに直接利用するための方法の確立を目指した。結果、煮沸の後、遠心分離を行い、その上清を用い

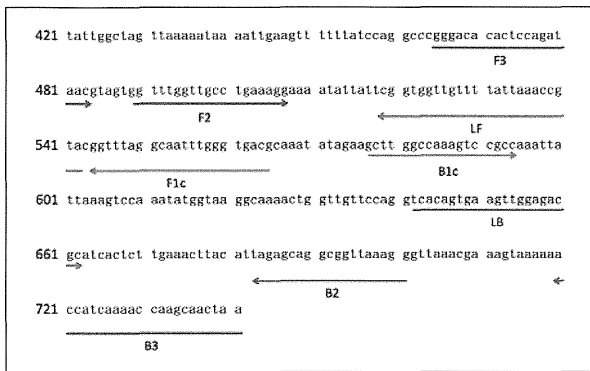


図2 *bla*_{IMP-6}塩基配列とLAMP法プライマー設定

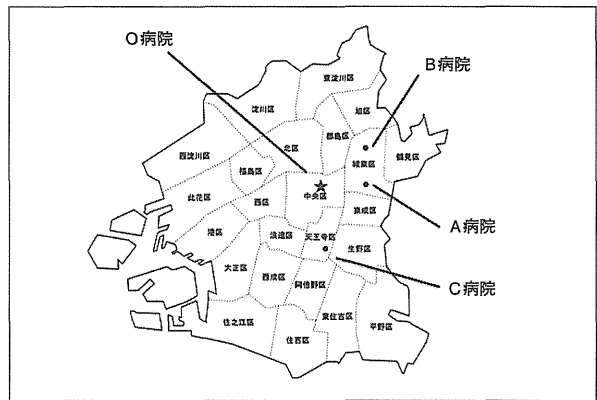


図5 O病院と協力病院の地理的關係（大阪市）

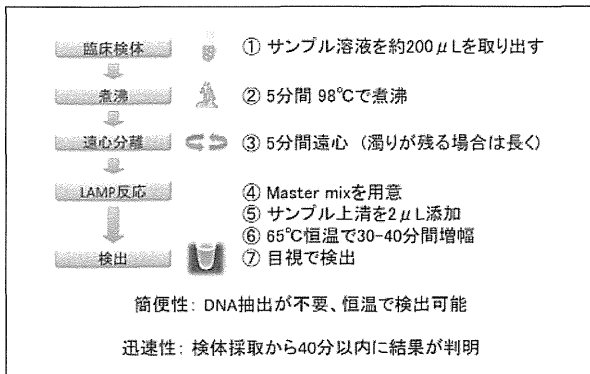


図3 実際の検体処理についての流れ図

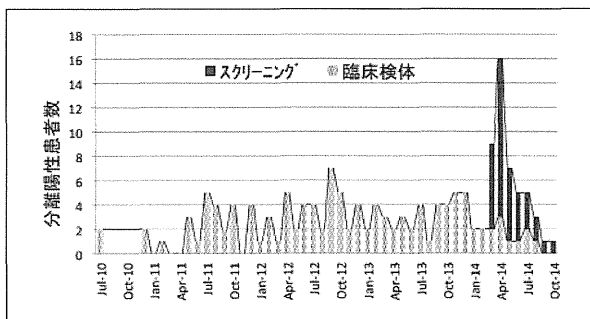


図4 O病院におけるCRE分離陽性患者数の推移

る(図3)ことで、感度: 94.1% (95%CI: 74.5-99.7)、特異度: 96.5% (95%CI: 92.7-97.6)と、良好な結果を得ることができた。

実際にこの検体処理方法を用い、病院内のサーベイランスを行うことで、院内感染の新規事例を大幅に減少させることに成功した(図4)。平成26年7月からの約2ヶ月間で、入院1,611人に対して、のべ3,374検体を採取し、入院時3症例(0.25%)、退院時3症例(0.28%)の陽性例を発見することができた。同時に、院内の環境中や、用いる器具についての検査を行ったところ、水回りや内視鏡からも陽性例を認めた。内視鏡の汚染が原因であるか結果であるかは不明であるが、内視鏡は同日に

何度も使うものであり、培養法の結果を待つことはできず、検査されずに見過ごされていた可能性もあり、今回の院内感染の一因に内視鏡があった可能性が示唆された。

(研究2) O病院の後方病院の選択については、入院患者の転院先となっていることが多いこと、地理的に病院から近いことを基準に選択した。また、今回のアウトブレイクが脳内科・一般外科で多く発生したため、それらの患者の転院先として多い病院とした。結果、O病院周辺のA記念病院、B病院、C病院の3つを選定し研究を進めることとした(図5)。各病院から入院患者を中心に約50検体を収集する体制を整え、研究結果については、現在解析中である。

D. 考察

LAMP法は、従来の遺伝子増幅検査と異なり、尿や血液などの臨床検体に含まれることの多い反応阻害物質に対する影響が少ないとされている。今回の研究結果よりその特徴を生かして臨床検体をほぼ直接サンプルとして用いることができることを確認することができた。同時に感度特異度ともに優れた簡便かつ迅速な検査方法であり、スクリーニングに適している。培養法と比較してほぼ2日早く結果を得ることができたために、院内感染対策として利用する上で価値が高いと考えられる。また、従来の培養法では困難であった、内視鏡など、短時間で汚染の有無の判断が必要な医療器材のスクリーニングとして用いることも確かめることができた。

LAMP法は目標とした遺伝子配列のみの増幅を確認する方法であり、CREのように複数の耐

性機構が存在する場合には1種類のみLAMP法では検出に限界がある。しかし、院内感染事例においては、比較的同一なクローンの蔓延が知られており、今回のO病院のアウトブレイクでは、1種類の標的遺伝子のみでの検出の有効性を証明することができた。また、その他の目的遺伝子に対して用いる場合でも、プライマー設計が可能であり、様々な場面で応用できると考えられる。

地域医療連携が推進されている中で、各々の病院だけでなく、地域における耐性菌の保有状況の調査は大変重要と考えられるが、これまでに行われてきてはいない。今回、我々は、O病院の後方病院として3病院からの検体を収集することができたが、結果の解析については期限内に終了することができなかった。この原因には、協力病院を探すのに非常に苦労した点あげられる。当該病院以外では耐性菌に対する意識が希薄であること、もし耐性菌が蔓延していることが明らかになった場合の院内対応が不安であること、バイアスの無いようにサンプルを収集することが困難であること、研究検体を採取するために必要な倫理申請や患者へのインフォームドコンセントの実施の煩雑さなどが理由としてあげられ、これらのハードルを乗り越えることが、思った以上に困難であった。そんな中、今回は3病院から検体を集めることができ、今後の耐性菌情報交換のネットワークを築くことができた。また、同時にこれらの病院に対し、耐性菌に対する危険性を啓発することができた。本研究は単年度で終了することとなっているが、地域内での病院間のネットワークの構築は困難であるものの、今後必要とされており、今後も続けていきたい。

E. 結論

院内アウトブレイクにおける、早期検出方法の利用により、院内感染アウトブレイク発生時に有用な検査法となることを示唆することができた。病院内で用いるためには、簡便性・迅速性が重要であり、今後もこの点について研究を進めたい。また、耐性菌の蔓延は一病院だけの問題ではないので、地域内で、各病院間の連携が重要となる。今回の研究を元に、連携ネットワークの構築を進めていきたい。

F. 今後の計画

今後海外からNDM-1やKPC産生CREの増加も予見されることから、タイ国などの近隣諸国においてセンチネル・サーベイランスと菌株収集を国立感染症研究所と共同で実施する準備も行っている。さらに2014年にWHOが発表した「ANTI-MICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance」の抄訳を行い、公表予定であり、世界の耐性菌の情報を発信し、国内における体制の整備の一助としたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, *et al.* Presence of Neutrophil Extracellular Traps and Citrullinated Histone H3 in the Bloodstream of Critically Ill Patients. PLoS One. 9: 11: 2014
- 2) Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K. Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice. Vaccine. 2014 Sep 29; 32(43): 5607-13. doi:10.1016/j.vaccine.2014.07.108. Epub 2014 Aug 12. PMID:25132335
- 3) Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, Takesue Y, Matsumoto T, Sunakawa K, Kaku M, Tomono K, Fukuchi K, Kusachi S, Mikamo H, Takata T, Otsuka Y, Nagura O, Fujitani S, Aoki Y, Yamaguchi Y, Tateda K, Kadota J, Kohno S, Niki Y. Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. J Infect Chemother. 2014 Sep; 20(9): 527-34. doi: 10.1016/j.jiac.2014.06.012. Epub 2014 Jul 22. PMID:25066429
- 4) Morii D, Seki M, Binongo JN, Ban R, Kobayashi A, Sata M, Hashimoto S, Shimizu J, Morita S, Tomono K Distribution of *Candida* species isolated from blood cultures in hospitals in Osaka, Japan. J Infect Chemother. 2014 Sep; 20(9): 558-62. doi: 10.1016/j.jiac.2014.

05.009. Epub 2014 Jul 5.PMID:25009091

- 5) Tomioka H, Nakagami H, Tenma A, Saito Y, Kaga T, Kanamori T, Tamura N, Tomono K, Kaneda Y, Morishita R. Novel Anti-Microbial Peptide SR-0379 Accelerates Wound Healing via the PI3 kinase/Akt/mTOR pathway. PLoS One. 2014Mar27; 9(3): e92597.doi: 10.1371/journal.pone.0092597. eCollection 2014. PMID: 24675668
- 6) Hamaguchi S, Hirose T, Matsumoto N, Akeda Y, Irisawa T, Seki M, Hosotsubo H, Yamamoto K, Tasaki O, Oishi K, Shimazu T, Tomono K. Neutrophil extracellular traps in bronchial aspirates: a quantitative analysis. Eur Respir J. 2014 Jun; 43(6): 1709-18. doi: 10.1183/09031936.00139813. Epub 2014 Mar 6.PMID:24603817
- 7) Machida H, Seki M, Yoshioka N, Yabuno K, Miyawaki K, Yoshida H, Yamamoto N, Hamaguchi S, Tomono K Correlation between Outbreaks of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection and Use of Bronchoscopes Suggested by Epidemiological Analysis. Biol Pharm Bull. 2014; 37(1): 26-30.PMID:2438947.
- 8) 朝野和典, 肺炎の迅速原因菌検査グラム染色, 呼吸研究2014; 33: 9. 942-944
- 9) 朝野和典, 呼吸器感染症の治療と予防, ストップ肺炎キャンペーン2014; 73: S238-S243, 日本胸部臨床
- 10) 朝野和典, 結核, 感染症道場メディカルレビュー社, 別冊2014; Vol.3 No.3 55-56
- 11) 朝野和典, 院内肝炎, 南江堂, Vol.113 No.6 997-999
- 12) 朝野和典・関雅文, 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の概念と診療, 日本内科学会誌第102巻第11号 2882-2887

2. 学会発表

国際学会発表

- 1) Hamaguchi S, Yamamoto N, Akeda Y, Anusak Kerdsin, Santanirand Pitak, Seki M,

Kumthorn Malathum, Oishi K, Tomono K. Direct LAMP assay from clinical sample for Carbapenem resistant *A. baumannii*, ERS Annual Congress Munich 2014

- 2) Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Anusak Kerdsin, Santanirand Pitak, Seki M, Kumthorn Malathum, Oishi K, Tomono K. Nosocomial Transmission of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAb) among ICU, Nosocomial Transmission of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAb) among ICU Patients Detected by CRAb-LAMP, IDWeek2014

国内学会発表

- 1) 濱口重人, 明田幸宏, 朝野和典, 大石和徳, 肺炎球菌に対する乳幼児期の血清疫学調査, 2014 第88回日本感染症学会
- 2) 山本倫久, 濱口重人, 明田幸宏, 関 雅文, 大石和徳, 朝野和典, LAMP法を用いた多剤耐性アシネトバクター・バウマニ検出法の確立, 2014 第88回日本感染症学会
- 3) 宮脇康至, 藪野佳小里, 関 雅文, 三輪芳弘, 朝野和典, 当院における血液培養検体からのカンジダ属菌の検出状況, 2014 第62回日本化学療法学会
- 4) 宮脇康至, 藪野佳小里, 関 雅文, 三輪芳弘, 朝野和典, メロペネム1日6g投与の有効性・安全性の評価, 2014 第62回日本化学療法学会
- 5) 朝野和典, 「生物学的製剤と感染症対策-その制御に向けての現状と今後の展望」結核, 第88回日本感染症学会・第62回日本化学療法学会シンポジウム
- 6) 朝野和典, MRSA 感染症の治療ガイドラインの特徴, 第88回日本感染症学会 第62回日本化学療法学会ワークショップ

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

薬剤耐性淋菌の国内外の現状

研究分担者：大西 真（国立感染症研究所細菌第一部・部長）

研究要旨 薬剤耐性淋菌の実態を把握するために、京都／大阪の泌尿器科クリニックにおける淋菌分離株の薬剤感受性試験を実施し、その耐性度を検討した。第一選択薬として推奨されているセフトリアキソンに対する感受性は最小発育阻止濃度（MIC）0.125 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が14.9%を占めていた。また、近年経口投薬可能なアジスロマイシンに対する感受性も上昇していた（耐性度14.9%）。セフトリアキシンのMICが0.125 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株が咽頭に存在する場合、その除菌が困難な場合があることが指摘されている。そのため京都大阪地域以外の現状の把握が必要である。

咽頭での淋菌感染（保菌）が無い場合にはスペクチノマイシン療法は可能であるが、他の β ラクタム剤、ニューキノロン剤はその効果は期待できないMIC分布であった。アジスロマイシン単剤で使用する場合は、15%は治療効果が期待できないMIC値を示した、また37%では治療失敗例を含む可能性があるMIC値を示したため、治療効果判定のための再診の必要性があると考えられる。現在国内で推奨されるセフトリアキソン1g静注療法を継続することで問題は最小化されることが考えられた。

A. 研究目的

淋菌感染症に関しては、抗生剤投薬治療が必須である。ペニシリンGの利用が可能になり、淋菌感染症制御が可能となった。しかしながら、1945年以降広く利用されたペニシリン系薬剤に対する耐性株が出現し、世界各地に拡散した。その後、さまざまな薬剤が利用されてきたがいずれの薬剤に対しても、耐性株が出現し、その世界的拡散によって、順次利用可能な薬剤が減少してきた。

経口のセファロsporin耐性株の出現とその拡散が2000年以降おこり、現在の第一選択薬はセフトリアキソンとなり、世界中でセフトリアキソンに依存した治療法が選択されている。スペクチノマイシンも利用可能であるが、咽頭に存在する淋菌には効果期待されないことから、伝播を完全に抑えることは難しいとされる。

2009年にセフトリアキソン耐性株が世界ではじめて日本で分離された。分離地である京都、その近隣である大阪においてサーベイランスを実施した結果、その後の拡散は認められていない。しかしながら、耐性とされる基準値に近い感受性株の分離率が徐々に高まってきていることも観察され

ていた。

日本の分離株は海外に分離株と比較して耐性度が高いことが知られている。しかしながら、米国、英国等では一早い対策としてセフトリアキソンおよびアジスロマイシンの二剤併用療法を推奨している。

そこで、本研究ではセフトリアキソンおよびアジスロマイシンの二剤併用療法の妥当性を検討するために、セフトリアキソンおよびアジスロマイシンに対する感受性試験を京都・大阪分離株について実施、現状の把握を行った。

B. 研究方法

菌株の収集：京都大阪地区の5つの泌尿器科医院において分離された菌株を収集した。2014年分離株は121株について解析した。比較対象として、2011、2012、2013年分離された各年度、131株、231株、236株についても利用した。また、1995-1999年分離株（神奈川衛生研究所収集株の国立感染症研究所において保存している株を使用）345株を用いた。

薬剤感受性試験

GC寒天培地にIsoVitaleXを添加した培地を用いてEtestを使って最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。セフトリアキソン、セフィキシム、アジスロマイシンに加え、シプロフロキサシン、ペニシリンGについてもMIC測定を実施した。

C. 研究結果

セフトリアキソン感受性

各淋菌株に対するセフトリアキシンのMICの分布を図1に示した。1995-1999年分離株に対するセフトリアキソンMICは0.008 $\mu\text{g/ml}$ にピークが存在し、0.016 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMIC値を示す株は86.4%を占めた。最高のMIC値は0.125 $\mu\text{g/ml}$ であり0.9%に過ぎなかった。しかしながら、2011年以降の株のセフトリアキソンMIC値は0.063 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、明確な耐性度の上昇が観察

された。0.016 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMIC値を示す株の割合は36.1%に減少し、最高のMIC値である0.125 $\mu\text{g/ml}$ を示す株は10.5%を占めた。

2014年株に関しては、セフトリアキシンのMICが0.125 $\mu\text{g/ml}$ を示す株は14.9%を占めた。この値は2011年の12.2%であったのが2012年に2.2%で減少した。この減少は一過性であり、2013年に16.5%と再度上昇し、その値が2014年も維持されたことになる。0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株は存在しなかった。

セフトリアキソンと同系統の薬剤であるセフィキシム感受性においても、セフトリアキソン感受性と同様の傾向を示した（図2）。セフィキシムに対しては一過性に低下した感受性率が2013年に再度上昇した。2014年は2011年および2013年よりも、セフィキシムMICが0.25 $\mu\text{g/ml}$ を示す株の分離率が高かった（53.7%）。

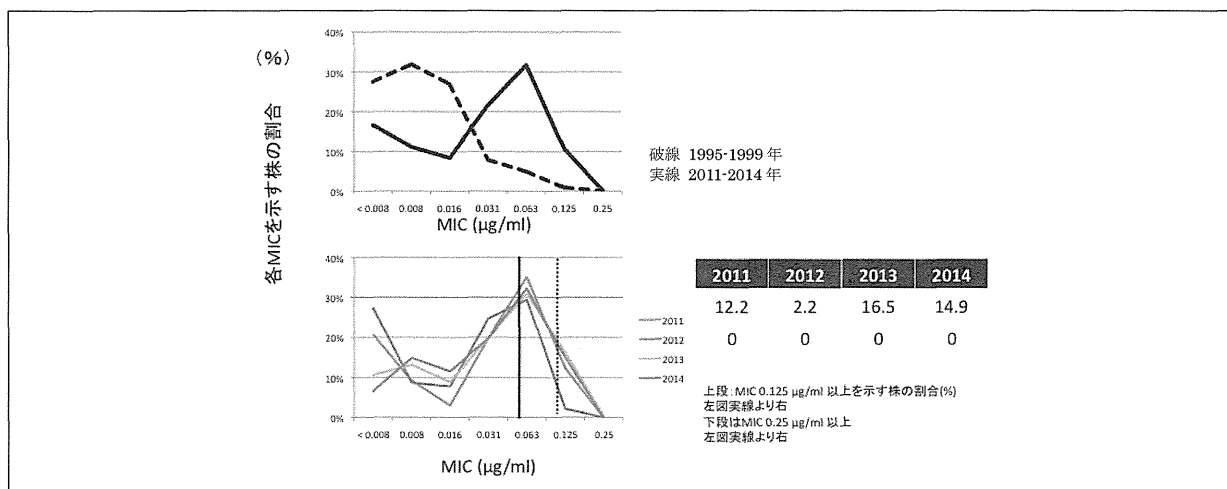


図1 淋菌のセフトリアキソン感受性の動向

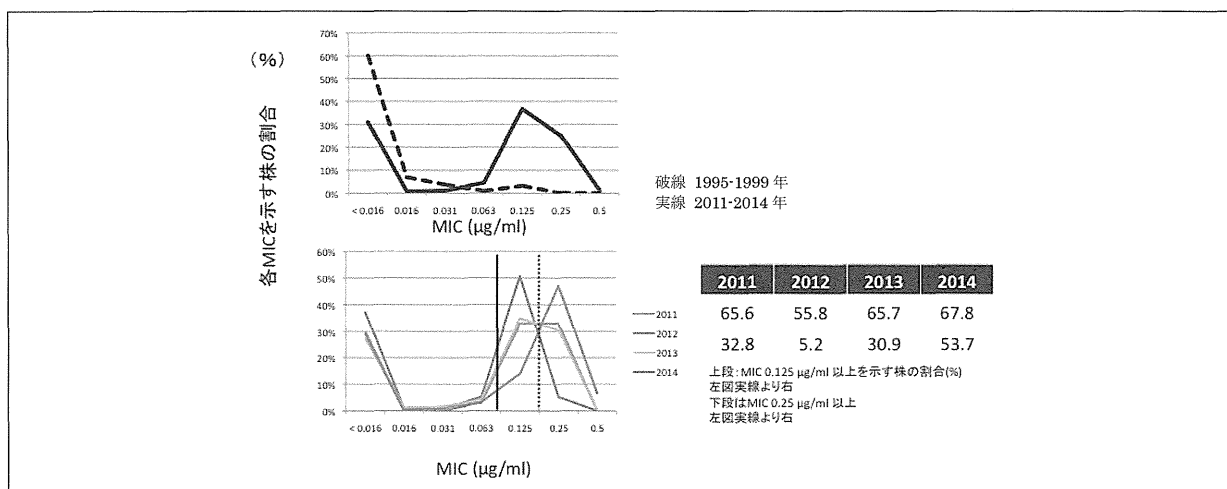


図2 淋菌のセフィキシム感受性の動向

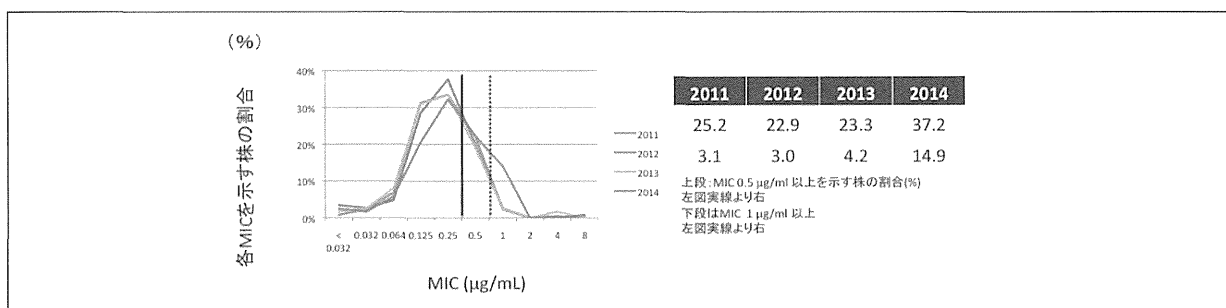


図3 淋菌のアジスロマイシン感受性の動向

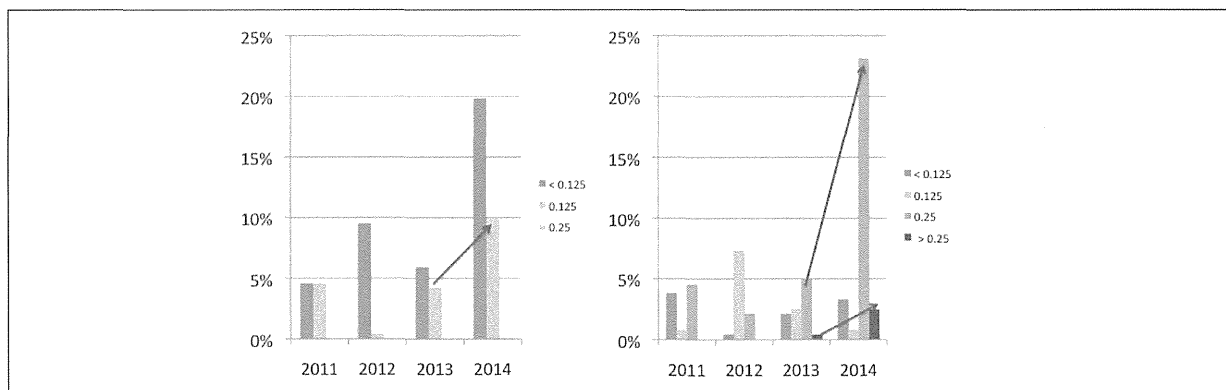


図4 AZM耐性株 (MIC \geq 0.5 μ g/ml) のセフトリアキソン/セフィキシム MIC

アジスロマイシン感受性

アジスロマイシンのMICに関しても上昇傾向にあることが示された。2011年から2013年の分離株の20-25%以上が0.5 μ g/mlであり、1 μ g/ml以上を示す株は3-4%程度であった。しかしながら2014年は0.5 μ g/ml以上を示す株が37.2%、1 μ g/ml以上を示す株が14.9%であった。

セフトリアキソン/アジスロマイシン感受性

セフトリアキソンおよびアジスロマイシンは異なる標的を持つ薬剤である。セフトリアキソンはペニシリン結合タンパク (PBP 2) を、アジスロマイシンは16SリボソームRNAを標的とし、それぞれ標的分子をコードする遺伝子の変異で耐性化することが知られている。

京都・大阪分離株の中にはセフトリアキソン低感受性株 (0.125 μ g/ml) あるいはアジスロマイシン低感受性株 (0.5 μ g/ml)、耐性株の増加が観察された。各株のこれら2剤の2剤耐性株 (低感受性株) の比率が増加していないか検討した。アジスロマイシンMICが0.5 μ g/ml以上を示す株 (2011 (n=12)、2012 (n=23)、2013 (n=24)、2014 (n=36)株)のセフトリアキソン、セフィキシムの

MICを図示した(図4: 割合は分離株総数に対するものである)。2014年株はアジスロマイシン MIC値 0.5 μ g/ml以上を示し、かつセフトリアキソン低感受性 (MIC=0.125 μ g/ml) が分離株全体の10%以上を示すことが示された。2013年以前に比べ倍増していることが示された。また、アジスロマイシン MIC値 0.5 μ g/ml以上を示し、かつセフィキシム耐性 (MIC=0.25 μ g/ml) 株の比率は全体の23%を占めた。

D. 考察

セフトリアキソン耐性株の定義は国際的に定まっていない。しかしながら、0.25 μ g/ml以上のMIC値を示す株は治療抵抗性を示す可能性があるという考え方はコンセンサスが得られつつある。この定義確定の遅れは、一つには定義確定を主導する欧米諸国において、国内ほどMICの高い淋菌株の蔓延がないことが挙げられる。また、各国におけるセフトリアキシンの投与量と投与経路の違いによることが一因である。米国では250 mg 一回筋注、欧州では一般的には500 mg 一回筋注でセフトリアキソンを投与する。一方で国内ではセフトリアキソンを1g静注で投与する。そ

のため他国に比較して国内ではより高いMICであっても、許容される可能性がある。しかしながら、0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のセフトリアキソンMICを示す株の治療は、1gセフトリアキソンのみでは困難であることが懸念されていることは変わらない。

京都・大阪地域でのサーベイランス結果から、セフトリアキシンのMICは高めに移行していること、さらにMIC 0.125 $\mu\text{g/ml}$ の株が10.5%を占めていることが示された。セフトリアキソン耐性の分子機構はペニシリン結合タンパク2 (PBP 2) の変異に依る。1つのアミノ酸変異によりMICが変化することが知られていて、MIC 0.125 $\mu\text{g/ml}$ を示す株が1つのアミノ酸変異により0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上にMICが上昇することが予想される。特に、セフィキシムMICが0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株が50%以上を占めていることが明らかにされたが、このような状況はこれまでに観察されていない。第3世代セファロsporin剤（セフトリアキソン／セフィキシム）に対する耐性度が一段高くなっており、潜在的なセフトリアキソン耐性株出現の危険性が高まっていることを示唆している可能性がある。このため引き続き薬剤感受性動向を注意深く調査する必要がある。

アジスロマイシンは淋菌感染症の治療薬として世界的な使用頻度が高まってきた。セフトリアキソン同様、その使用方法が他国とわが国では異なっている。その容量はわが国だけが2g除放製剤が利用可能である。海外では1g製剤のみが使用される。副作用の関係で除放製剤以外の高容量処方では難しい。そのため海外ではアジスロマイシンの単独処方は選択されない。セフトリアキソンとの2剤併用療法の一つのオプションの位置づけである。このように2g除放製剤は国内でのみの利用であり、臨床的な知見が不足していた。しかしながら、Yasudaらの報告では、0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株による症例では、治療失敗例が混在することが報告されている。1 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値を示す淋菌株には無効であると考えるのが妥当であろう。京都・大阪地区では、すでに15%程度が1 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値を示す菌株である。この状況は世界的にも珍しい状況であり、さらなる地理的な広がり、MICの高度化を危惧する状況である。

アジスロマイシン低感受性 (0.5 $\mu\text{g/ml}$) あるいは耐性株が、セフトリアキソン低感受性 (MIC 0.125 $\mu\text{g/ml}$) を示す株が分離株の10%以上を示す株が存在することは、抗菌剤選択をさらに困難にする可能性がある。わが国ではセフトリアキソン高容量 (1g/one shot) 治療を第1選択しており、この推奨を遵守することで治療上の問題は最小にすることが可能であると考えられる。しかしながら、比較的低容量セフトリアキソン (250 mgあるいは500 mg) とアジスロマイシン (1g) を選択している欧米においては、2014年に京都・大阪で分離された二剤耐性 (低感受性) 株が拡散することは、临床上重要な問題となる可能性がある。

京都・大阪地区以外の淋菌の薬剤感受性動向は必ずしも十分に調査されていない。日本性感染症学会 (12月 神戸市) において複数の研究グループから各地の淋菌分離株の薬剤感受性動向について報告があった。これらの報告を比較解析していく必要がある。全体の傾向としては、セフトリアキソンMICが0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株の報告は無かったが、アジスロマイシン耐性株の分離が増加している。アジスロマイシンの利用は推奨されていないが、経口投与であること、性器クラミジアとの同時治療の可能性があることから、広く利用されていることが推測されている。アジスロマイシンの耐性株増加の情報をSTI治療にあたる臨床医に伝えていく必要がある。また、アジスロマイシン投与を行なった際には治療効果判定を実施する必要があると考える。

E. 結論

セフトリアキソン低感受性株、アジスロマイシン耐性株が増加傾向にあることが、京都・大阪地区でのサーベイランスで明らかになった。現在国内で推奨されるセフトリアキソン1g静注療法においては、まだ問題は最小であると考えられた。咽頭での淋菌感染 (保菌) が無い場合にはスペクチノマイシン療法は可能であるが、他の β ラクタム剤、ニューキノロン剤はその効果は期待できないMIC分布である。アジスロマイシン単剤で使用する場合は、15%は治療効果が期待できないMIC値を示した、また37%では治療失敗例を含む可能性があるMIC値を示したため、治療効果判

定のための再診の必要性があると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 大西 真, 淋菌：この変幻自在な性感染症原因菌 日本性感染症学会 第27回学術大会 平成26年12月 神戸市
- 2) Ohnishi M. Emergence of ceftriaxone-resist-

ant *Neisseria gonorrhoeae*. 11th Japan-Taiwan Symposium on New Technologies Applied to Public Health Including Foodborne Diseases and Drug Resistance 2014 Sep. Taipei, Taiwan

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

多剤耐性菌対策に関する政策的研究

研究分担者：齋藤 智也（国立保健医療科学院健康危機管理研究部・上席主任研究官）

研究要旨 世界保健機関による薬剤耐性に関する世界行動計画の採択に伴い2年以内の国家行動計画策定が必要である。世界行動計画案(EB136/19)等の文献的レビューを行い、近年の国際的および国内の薬剤耐性に関する政策動向を検討した。国内の政策ランドスケープの整理と関係者（ステークホルダー）の可視化、統合的な政策推進母体の形成が早急に求められる。

A. 研究目的

2011年の世界保健デーにおいて世界保健機関（WHO）は2011年を“薬剤耐性との闘い（Combat drug resistance）”の年と掲げて、世界が一丸となってこの問題に取り組む必要性を訴えた。これを機に薬剤耐性について世界的な、また保健医療分野にとどまらない一体的な取り組みの機運が高まっている。2013年の第66回世界保健総会では、第134回執行理事会（2014年1月）の議題として薬剤耐性を取り上げることが決定された。2014年4月には、WHOから薬剤耐性菌のサーベイランスに関するグローバル・レポートが報告された。2014年5月の第67回世界保健総会ではWHO事務局に薬剤耐性に対する世界行動計画を策定するよう求めることが決議された（WHA67.25）。2015年の第68回世界保健総会では、本議題が諮られ、世界行動計画が取りまとめられる見込みである。

第136回執行理事会（2015年1月）で提示された現在の案（EB136/20）の内容で決議されれば、すべての国は、世界行動計画の採択から2年以内に、国レベルの行動計画を策定することが求められている。また、FAO、OIE、世界銀行、業界団体等の関係するステークホルダーも同様に行動計画を策定・実施し、進捗を報告していくことを求めている。

本研究は、近年の国内および国際的な多剤耐性菌に関する政策動向を明らかにし、今後の国家行動計画作成に向けた課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

世界保健機関の薬剤耐性に関する世界行動計画案（EB136/19）等の文献的レビューを行い、近年の国際的および国内の薬剤耐性に関する政策動向を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、動物実験の実施を含まない。また、個人情報等を扱う性質のものではなく、特段倫理的配慮を必要とする事項はない。

C. 研究結果

行動計画の最終的な目標は、「品質保証と責任ある使用、アクセスの確保を通じ、効果的かつ安全な薬剤により感染症の予防・治療が可能な状態が長期に維持されること」にある。この目標に向けて行動計画は、5つの基本指針（表1）に基づいて策定すべきとされている。この原則に加えて、「5つの戦略的目標」を示しており、加盟国と事務局を、国際機関およびそのパートナーのそれぞれに対して、今後5～10年かけて行っていくべき施策を示している。5つの戦略的目標と特に加盟国について行うべきとされている事項を表2に示した。

この要求事項を考慮しつつ、薬剤耐性に関して今後検討が必要な政策課題について一覧化した「薬剤耐性対策の政策ランドスケープ」を図1に示した。

表1 国家行動計画が反映すべき5つの原則

- (1) 社会全体での取り組みの確保 (Whole-of-society engagement)
- (2) 予防の優先 (Prevention first)
- (3) “過剰な使用”ではなく“アクセスの確保”を (Access not excess)
- (4) 持続可能性 (Sustainability)
- (5) 履行のための漸進的な目標設定 (Incremental targets for implementation)
(世界保健機関 薬剤耐性に関する世界行動計画案(EB136/19) 抜粋)

表2-1 世界保健機関 薬剤耐性に関する世界行動計画案 (EB136/19) の5つの目標と加盟国に求められる行動

目標1	薬剤耐性についての意識を高め理解を向上する。
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一年に一回の世界抗生剤啓発キャンペーンへの参加を含む社会広報(パブリックコミュニケーション)を通して人の健康、動物の健康、そして農業に関わる異分野の聴衆に向けて国内の AMR に対する注意を喚起すること。 ・ 医学および獣医学の専門教育、訓練、認定試験、発展の各過程で AMR が重要な構成要素となるようにすること。 ・ 抗生剤の使用と耐性について学校教育カリキュラムに取り込むことで理解と啓発を推進し、民間への情報や取材内容がキー・メッセージを伝える手助けとなるよう、マスメディアに正確で妥当性の高い情報が届くようにすること。 ・ 政府機関のあらゆる部署において AMR が優先的に行動を起こす必要のある問題であると認識され、多部署が参加する危機管理委員会などの機構で取り上げられるようにすること。
目標2	研究とサーベイランスを通じて知見を強化する
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 薬剤耐性に関する国家サーベイランスを立ち上げる。それは、 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 国家政策や意思決定に情報を提供するため、医療機関および地域社会の双方から主要な微生物と抗菌薬についての情報を得て、系統的な情報収集・分析能力を持つ国家レファレンスセンターの設置を含むこと ▶ 標準化された試験と合意された質的水準に基づき運営された、主要なデータ要求を満たす感受性試験を行う能力がある、少なくとも一つのレファレンスラボの設置を含むこと ▶ 食中毒病原体の抗菌薬感受性試験のための抗菌薬耐性統合サーベイランスに関する WHO 諮問グループの提言、OIE 陸生・水生動物規範に記載された水準、FAO/WHO コーデックス・薬剤耐性の最小化・封じ込め基準、コーデックス食品由来薬剤耐性リスク分析ガイドラインに合致すること ▶ 国レベル・地域レベル・世界レベルで傾向を監視できるよう情報をシェアすること。 ▶ IHR で求められる国際的な公衆の保健上の緊急事態を構成しうる新たに発生した耐性を検知し報告する能力を有すること ・ 薬剤耐性に関する合意に基づく世界規模の公衆衛生研究課題の実施を検討すること (例) 抗菌薬の責任ある使用の促進に関する研究、人間・動物の健康や農業における進歩した感染予防手法の決定、新規診断法と新規抗菌薬の開発の促進

D. 考察

薬剤耐性問題については、WHOのみならず、先進国各国におけるイニシアチブも目立っている。米国は、特に取り組みを強化している先進国の一つである。2014年1月のオバマ米国大統領の一般教書演説で、AMRに対する取組の重要性が触れられた。同年2月に立ち上げられた米国が主導するGHSA (Global Health Security Agenda) においても、薬剤耐性が課題の一つとなった。同年9月には「薬剤耐性菌に対する国家戦略 Nation-

al Strategy for combating antibiotic-resistant bacteria」が発表され、それに対する十分な予算も準備されているところである。2016年度予算案では2015年度より5.5億ドル増額し、約16億ドルが薬剤耐性対策として確保され、保健福祉省の関連予算はほぼ倍増している。英国は2013年に5カ年行動計画を策定した。英国がホスト国を務めた2013年6月のG8科学大臣会合では、「今後WHOなど既存の機関と協力し、薬剤耐性の削減に必要な科学的情報を発展させる」という内容の宣言が

表2-2 世界保健機関 薬剤耐性に関する世界行動計画案 (EB136/19) の
5つの目標と加盟国に求められる行動 (つづき)

目標 3	感染の発生を抑制する
<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下の行動を検討すること <ul style="list-style-type: none"> ➢ 医療施設での環境衛生と感染予防とコントロールの実施と強化のために早急な行動をとること。 ➢ 医療や獣医専門職の訓練・教育や継続的職能開発や認証、登録において、主要(あるいは義務的)項目として、環境衛生・感染症予防の訓練・教育を含めること。 ・ 国家薬剤耐性サーベイランスに医療関連感染を起こす病原体の抗菌薬感受性データの収集と報告を確実に含めること ・ OIE 陸生・水生動物規範や FAO/WHO コーデックス・薬剤耐性の最小化・封じ込め基準を遵守すること ・ 食用動物で感染を減少させる方策としてワクチン接種を推進すること。 	
目標 4	抗菌薬使用を適正化する
<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下の要素を含む薬剤耐性に関する包括的な行動計画を作成し実施すること <ul style="list-style-type: none"> ➢ 人及び動物、農業における抗菌薬の使用状況に関するデータを収集・報告し、傾向を監視し行動計画の影響を評価できるようにする。 ➢ 処方、供給、調剤が適切な保健・獣医専門家によってなされること。 ➢ 品質と安全性、効果が保証されたものだけが、市販の承認を与えられること。 ➢ WHO のエッセンシャル医薬品リストや支払対象リスト、標準治療ガイドラインが、医薬品の購入、処方、企業による販売促進策の規制やコントロールのために利用推進されること ➢ 臨床での抗菌薬適正使用の根拠を提供できるよう、ラボにおける病原体の同定能力や抗生剤への感受性の評価能力を持つこと ➢ エビデンスに基づき適正な医薬品を適正な量で確実に正しく選択するため、国際標準に則った国や地方レベルで抗菌薬使用の適正化を監視し促進する Stewardship プログラムの提供 ➢ あらゆるセクターにおいて抗菌薬の不適正な使用を促す経済的インセンティブの見直しと排除。 ➢ 新規抗菌薬の保護のための規制枠組を含む、人用、動物用双方における適正な許認可、供給、使用、品質保証のための効果的で実施可能な規制とガバナンス。 ➢ コーデックスや OIE のガイドライン、WHO/OIE の重要抗菌薬使用ガイダンス陸生・水生動物や農作物のための抗菌薬使用の政策により、動物の生育促進や農作物の保護のための抗菌薬使用の段階的削減と動物保健における非治療目的の抗菌薬使用の削減 	
目標 5	薬剤耐性に対する持続的な投資を確保する
<ul style="list-style-type: none"> ・ 薬剤耐性に関する国家行動計画の実施のための投資ニーズを評価し、必要な資金を確保のための計画を設定する。 ・ 以下を通じての新薬、新規診断ツール、新規ワクチンの開発をサポートするための国際共同研究への参加が期待されている。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 感染症基礎研究の優先順位付けと支援、先進国と途上国の研究機関の連携の推進 ➢ 新規抗菌薬の開発源としての生物多様性・生物レポジトリ天然資源の探索での協力 ➢ 新薬および新規診断薬開発のための研究を促進するための既存官民協力枠組みの強化・新規官民協力枠組の創設 ➢ 新薬への投資推進とアクセス確保のための新薬 R&D へのファイナンスや新たな市場モデルの採用に向けた革新的な構想についてのパイロット事業の実施 	

採択されている。

WHOは今年5月の世界保健総会で本行動計画案の採択を目指しており、現在の案で採択されれば、平成29年5月を目処に、日本でも国家行動計画の作成と進捗の報告が求められる。表1の原則でも冒頭に明記されているように、「社会全体で

の取組の確保」が最重要課題であり、本行動計画案においても、WHOが事務局として作成した行動計画案ではあるが、事務局に対してFAO、OIEとの協調的な行動を求めている。また、WHOは国連事務総長と連携し、ハイレベルでのイニシアチブ強化が取り組まれているところである

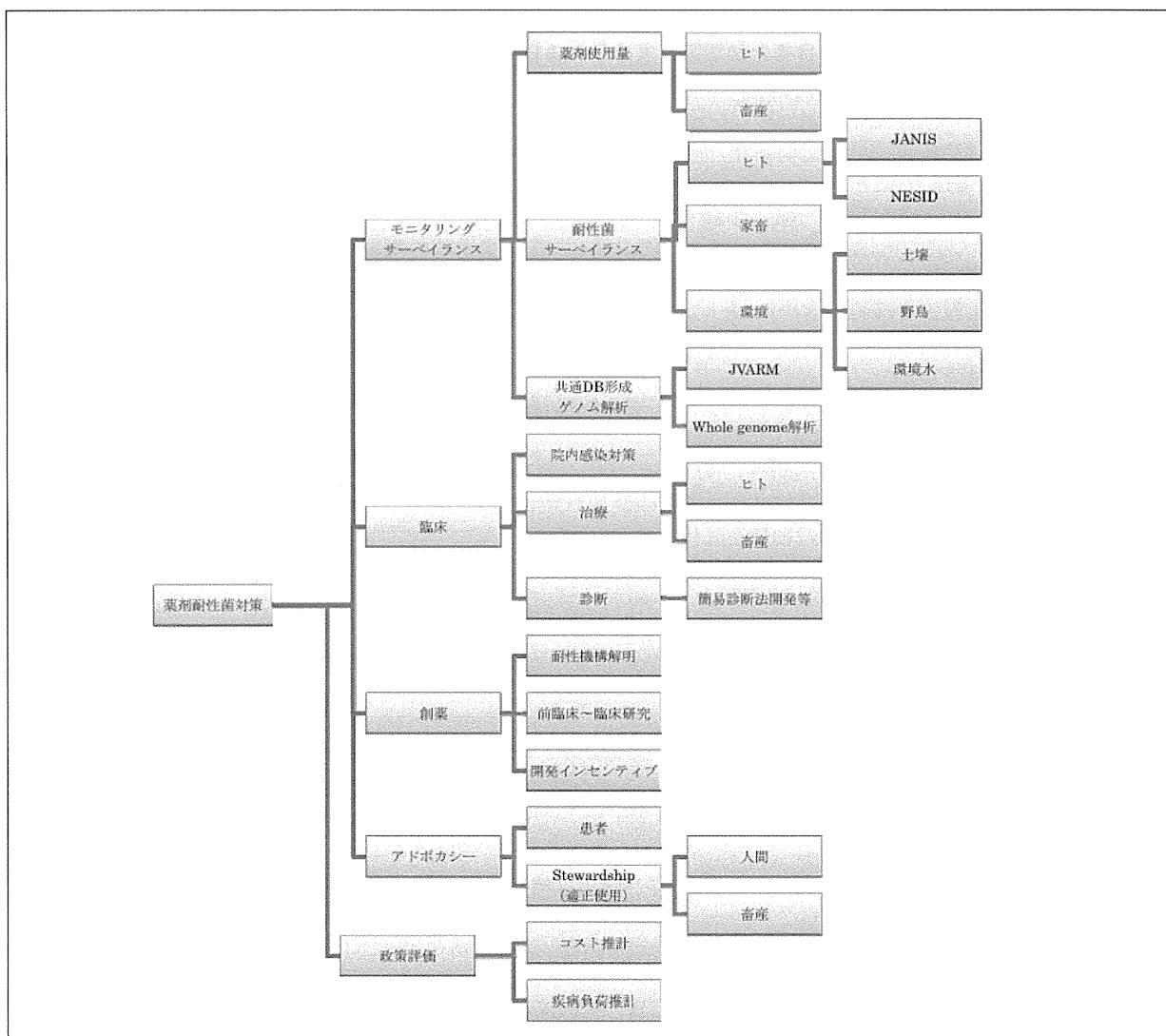


図1 薬剤耐性対策の政策ランドスケープ

(EB136/19)。

国内では、医療安全や感染症対策、人・家畜における医薬品の適正使用、等様々なコンテキストからの取組がされてきたが、薬剤耐性対策という一つの目標に向けて関係部署による一体的な取組が行われたことはなく、国家行動計画という形で提示されたこともなかった。

国家行動計画作成の一助として、政策の現状認識が必要と考え、WHOの行動計画案の要求事項を考慮しつつ、薬剤耐性に関して今後検討が必要な政策項目を「薬剤耐性対策の政策ランドスケープ」を図1に示している。従来から行われてきた「モニタリング・サーベイランス」、「臨床」、「創薬」を柱として、さらに政策実行の観点から「アドボカシー」、「政策評価」の項目を入れて整理した。国内の関係省庁・部局・関連団体の取組みや

研究資金の取組み等を可視化・整理する枠組みとして活用可能と考えている。国家行動計画作成には、統合的な政策推進母体の形成が必要であり、将来的には政策遂行の裏付けとなる予算措置も求められるだろう。

E. 結論

世界保健機関の薬剤耐性に関する世界行動計画の採択に伴う2年以内の国家行動計画策定が求められる可能性がある。それに向けて国内の政策ランドスケープの整理と関係者（ステークホルダー）の可視化、統合的な政策推進母体の形成が早急に求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

Ⅲ. 研究成果の 刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
朝野和典	院内肺炎	弦間昭彦	呼吸器疾患診療最新ガイドライン	総合医学社	東京	2014	44-48
朝野和典	院内感染対策改訂版第2版	門脇 孝	糖尿病研修ノート	診断と治療社	東京	2014	625-630

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamaguchi S, Akeda Y, Yamamoto N, Seki M, Yamamoto K, Oishi K, Tomono K	Origin of Circulating Free DNA in Sepsis: Analysis of the CLP Mouse Model	Med Inflammation		Article ID 614518	2015
Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, Hosotsubo H, Yamamoto N, Yamamoto K, Akeda Y, Oishi K, Tomono K, Shimazu T	Presence of Neutrophil Extracellular Traps and Citrullinated Histone H3 in the Bloodstream of Critically Ill Patients	PLoS One	9(11)	e111755 doi:10.1371/journal.pone.0111755	2014
Piao Z, Akeda Y, Takeuchi D, Ishii KJ, Ubukata K, Briles DE, Tomono K, Oishi K	Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice	Vaccine	32(43)	5607-13 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.108. Epub2014 Aug12. PMID: 25132335	2014
Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, Takesue Y, Matsumoto T, Sunakawa K, Kaku M, Tomono K, Fukuchi K, Kusachi S, Mikamo H, Takata T, Otsuka Y, Nagura O, Fujitani S, Aoki Y, Yamaguchi Y, Tateda K, Kadota J, Kohno S, Niki Y	Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011	J Infect Chemother	20(9)	527-34 doi: 10.1016/j.jiac.2014.06.012. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25066429	2014
Morii D, Seki M, Binongo JN, Ban R, Kobayashi A, Sata M, Hashimoto S, Shimizu J, Morita S, Tomono K	Distribution of <i>Candida</i> species isolated from blood cultures in hospitals in Osaka, Japan	J Infect Chemother	20(9)	558-62 doi: 10.1016/j.jiac.2014.05.009. Epub 2014Jul 5. PMID: 25009091	2014
Tomioka H, Nakagami H, Tenma A, Saito Y, Kaga T, Kanamori T, Tamura N, Tomono K, Kaneda Y, Morishita R	Novel Anti-Microbial Peptide SR-0379 Accelerates Wound Healing via the PI3 kinase/Akt/mTOR Pathway	PLoS One	9(3)	e92597.doi: 10.1371/journal.pone.0092597. eCollection 2014. PMID: 24675668	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamaguchi S, Hirose T, Matsumoto N, Akeda Y, Irisawa T, Seki M, Hosotsubo H, Yamamoto K, Tasaki O, Oishi K, Shimazu T, Tomono K	Neutrophil extracellular traps in bronchial aspirates: a quantitative analysis	Eur Respir J	43(6)	1709-18 doi: 10.1183/09031936.00139813. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24603817	2014
Machida H, Seki M, Yoshioka N, Yabuno K, Miyawaki K, Yoshida H, Yamamoto N, Hamaguchi S, Tomono K	Correlation between Outbreaks of Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> Infection and Use of Bronchoscopes Suggested by Epidemiological Analysis	Biol Pharm Bull	37(1)	26-30 PMID: 2438947	2014
朝野和典	肺炎の迅速原因菌検査 グラム染色	呼吸	33(9)	942-944	2014
朝野和典	ストップ肺炎キャンペーン	日本胸部臨床	73	S238-S243	2014
朝野和典	結核	感染症道場	3(3)	55-57	2014
朝野和典	院内肺炎	臨床雑誌内科	113	997-999	2014

IV. 研究成果の刊行物・ 別刷