

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「医療機関における感染制御に関する研究」
分担研究報告書

薬剤耐性菌に関する自治体の検査体制構築の支援に関する研究

研究分担者	柴山 恵吾	国立感染症研究所	細菌第二部
研究協力者	鈴木 里和	国立感染症研究所	細菌第二部
	松井 真理	国立感染症研究所	細菌第二部

研究要旨 我が国の地方衛生研究所における薬剤耐性菌の検査体制が十分に構築されていない背景には、これまで感染症法等の法令や制度上の制限により、検査実績が少なかった事が考えられる。近年、薬剤耐性菌対策が公衆衛生上の重要施策であるとの認識が高まっており、行政的な枠組みが整備されつつあるため、地方衛生研究所の検査担当者を対象とした薬剤耐性菌研修会を開催し、研修プログラムの内容について検討した。有用な研修プログラムとしては、薬剤感受性パターンから耐性機序を推定する方法ではなく、薬剤耐性菌の遺伝子検査とその解釈方法を中心としたものであると考えられた。一方、平成26年にはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症が感染症法の報告対象疾患に追加され、国立感染症研究所への薬剤耐性菌の行政依頼検査件数も過去最多となった。今後、地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査の需要は高まると考えられる。必要とされる検査項目や検査体制は、地域や各研究所によって異なるため、今年度開催した、標準的な研修会のほか、地域ごとの現状を把握し、より柔軟な技術支援を行うことが必要と思われた。

A. 研究目的

地方衛生研究所は、感染症法にもとづく感染症発生動向調査の対象疾患の病原体を取り扱う事が多く、それ以外の病原体の検査体制を構築することは制度上困難であることが多い。さらに、現在問題となっている薬剤耐性菌の多くは院内感染や日和見感染症の原因病原体であり、市中感染症を長く取り扱ってきた保健所や地方衛生研究所では対応経験が少ない。しかし、近年、薬剤耐性菌対策が公衆衛生上の重要施策であるとの認識が高まり、院内感染事例において地方衛生研究所が病原体検査を担う事が増えるなど、薬剤耐性菌の検査体制構築の需要が高まってきている。

現時点では薬剤耐性菌の検査を地方衛生研究所で行うための行政的な枠組みが十分に整備されていない。しかし今後整備が進んだ際には、実施できるよう準備しておくことが望ましく、事前に研修等による技術の普及に努めることが必要である。

薬剤耐性菌の検査には様々な手法があり、かつ、耐性菌の種類も多様である。ウイルス等他の病原体の検査なども合わせて担当している

ことのある地方衛生研究所の検査担当者にそれらを包括的に理解し、かつすべての検査を実施するよう求めることは非現実的である。一方で、医療機関の臨床検査技師、特に細菌を専門とする担当者は、臨床検体由来の様々な薬剤耐性菌を検査したり、関連学会で知識・技術を取得したりする機会が多い。そのため、抗菌薬に対する感受性パターンから薬剤耐性機序を推測するなど、高い専門性を有すること多いものの、PCR法による耐性遺伝子の検出や分子タイピング解析などは設備は費用の面から実施できないことが多い。医療機関が地方衛生研究所に求める薬剤耐性菌の検査は、これらの遺伝子検査であると考えられる。そこで、受講者が自施設において、これらの薬剤耐性菌の遺伝子検査体制を整備する際に有用と思われる研修プログラムの作成を試みた。

B. 研究方法

これまで薬剤耐性菌の検査を実施していなかった地方衛生研究所の検査担当者を中心に、薬剤耐性菌研修を実施した。研修参加者から、現在の検査体制および今後の展望、薬剤耐性菌

研修に関する要望などを聞き取り、ニーズにあった研修プログラムを作成した。

参加者は、薬剤耐性菌研修について問い合わせをしてきた自治体関係者の他、過去に国立感染症研究所細菌第2部に薬剤耐性菌の行政検査を依頼した自治体や過去の当部における薬剤耐性菌研修参加者を介して募集した。研修実地場所は、細菌第2部1室の実験室とし、1回の受講者は6名を上限とした。

また、平成26年9月より感染症法の届け出疾患にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症が追加された。これに伴う行政検査の依頼件数についても検討した。

倫理面への配慮

該当せず

C. 研究結果

1. 研修実施概要

表1に示すように平成26年度に計4回の研修を実施し、20自治体より23名が参加した。遠方からの参加者を考慮し、研修は3日間とし、1日目の午後開始、2日目は全日、3日目は午前中までとした。研修日程および概要決定後、参考資料に示すような実施要項を作成した。

2. 研修内容

地方衛生研究所において微生物検査を実施する担当者は、医療機関の臨床検査技師とは異なる技術特性を持っており、PCRなどの核酸増幅法やパルスフィールド電気泳動法(PFGE)によるタイピング解析に関する手技に習熟しており、検査設備も整備されている。薬剤感受性試験は、ディスク法で実施している事が多く、医療機関に普及している細菌の同定・薬剤感受性の自動検査機器は使用していない。そのため、測定している抗菌薬の種類も医療機関のそれとは異なる。また、食品など患者(臨床)検体以外からの病原体の分離を行っている事もある。扱う病原体としては、腸管出血性大腸菌、カンピロバクター属などの食中毒関連や、インフルエンザなど市中感染症の原因となるものが多い。一方、多剤耐性アシネトバクターなどの比較的稀な薬剤耐性菌や *Clostridium difficile* 等の院内感染関連病原体を取り扱う事は少ない。

以上より、研修では -ラクタム系抗菌薬とその臨床的意義についての講義 薬剤感受性試験および各種阻害剤を用いた -ラクタマーゼ産生スクリーニング試験の解釈 分子タイピング法、特に PFGE タイピング結果の解釈 主要な院内感染関連病原に関する座学、の4

点を主な内容とした。実習は、阻害剤を用いた -ラクタマーゼ産生スクリーニング試験のみとし、技術的にすでに実施可能な PCR や PFGE といった分子生物学的手技については行わなかった。これにより、習熟が必要となるスクリーニング試験の判定結果とその解釈に十分な研修時間を確保した(図1、研修プログラム)。

研修最終日には、 -ラクタマーゼ産生スクリーニング試験の結果から、その菌株が保有しうる -ラクタマーゼ遺伝子を推測してもらう形式での理解度確認テストを実施した。また、自施設において速やかに薬剤耐性菌の検査体制を構築できるよう、PCR用の陽性コントロールとプロトコール、ポロン酸等の阻害剤、希望者にはプライマーセットを配布した。

3. 法令面の整備と行政検査依頼件数

平成26年度は主に院内感染の原因とされる薬剤耐性菌の検査について、法令面で整備が進められた。平成26年9月の感染症法の改正により、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症が5類全数報告疾患に追加された。また、薬剤耐性アシネトバクター感染症が、定点報告から5類全数報告疾患に変更となった。さらに感染症法に基づく病原体サーベイランス体制が強化された。さらに、薬剤耐性菌レファレンスセンターの設立が検討されつつある。これについては、臨床微生物学会も同様の活動を検討しており、調整中である。

図2に薬剤耐性菌に関する行政検査依頼件数推移を示す。平成26年(2014年)12月までに、16件の約120株の行政検査依頼があった。これは過去10年間で最も多い件数であった。また株数も多く、これは平成26年3月末に、CREの大規模な院内感染事例に関した行政検査依頼があった事が影響している。この行政検査では一部の株について、プラスミド解析を行いその結果を報告した。平成26年12月には、この事例を受け、医政局地域医療計画課課長通知においてプラスミドが関与する院内感染への注意喚起がなされた。

D. 考察

昨年度の検討から、地方衛生研究所における薬剤耐性菌の検査体制が整備されにくい要因として、法令面での制限と、検査実績の少ないことが考えられた。しかしながら、平成26年度は、海外の公衆衛生当局も薬剤耐性菌対策の必要性について発信し、かつ、国内においても大規模な院内感染事例が確認されたことから、法令面および行政的枠組みの整備が急速に進

んだ。

それにより、多くの地方衛生研究所が院内感染の原因となる薬剤耐性菌の検査体制構築に従来よりも積極的となっていた。薬剤耐性菌検査の研修依頼も多く寄せられ、かつ研修参加者を応募した際も比較的速やかに定員に達した。

研修内容については、これまでの研修内容や、参加者の意見をもとに決定した。ただし、参加者の薬剤耐性菌検査経験は、これまで細菌の検査自体をほとんどしたことが無い場合から、すでに研究目的で地域の医療機関から薬剤耐性菌を提供してもらいある程度の知識と検査経験がある場合まで、かなりの幅があった。今後、研修会実施回数を増やしていく中で、基礎編と発展編などに分ける等の対応が必要と思われる。

-ラクタム薬の概要の講義については、地方衛生研究所の検査担当者にとって、多くの抗菌薬の名称を新たに覚える必要のある事が研修の障害となっていると考えられたため実施した。講義では、数多ある -ラクタム薬のうち、臨床的に重要な抗菌薬とその理由について解説した。さらに、初心者であっても研修内容の理解が容易となるように、研修で使用する抗菌薬は必要最小限に絞った

PFGE タイピングを中心とした分子タイピング法の解釈については、市中感染症、特に食中毒事例との解釈の考え方の違いのほか、プラスミド解析の概要についても情報提供を行った。さらに、感染症法の対象疾患ではないが、院内感染関連病原体として重要な *C. difficile* についての座学を実施した。これは、院内感染のアウトブレイク事例として保健所等に報告される可能性の高い病原体であるにもかかわらず、保健行政関係者での認知度が低いため、まずは情報提供を目的として実施した。

今後は、薬剤耐性菌研修参加者を中心に、実際にどのような耐性菌検査依頼があったのか、また、検査を実施する中で解決が困難であった技術的問題点を把握し、対応していく予定である。

E. 結論

地方衛生研究所の検査担当者を対象とした薬剤耐性菌研修を実施し、需要に即した研修プログラムを作成した。さらに行政的な枠組みの整備が進んだことより、今後薬剤耐性菌検査体制の整備が進むことが期待された。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

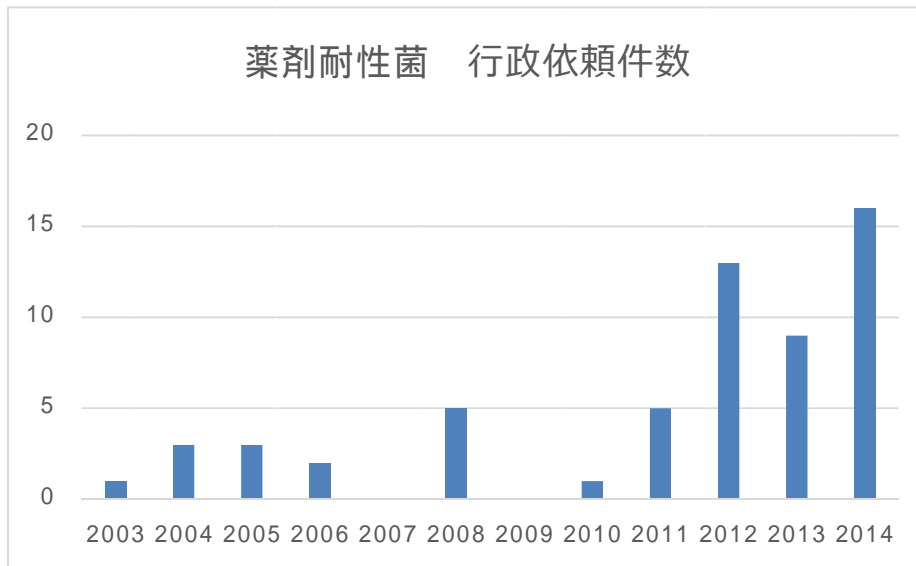
表 1 薬剤耐性菌研修 開催日程と参加自治体

2014.8.20-22	広島県立総合技術研究所 保健環境センター保健研究部 広島県立総合技術研究所 保健環境センター保健研究部 香川県環境保健研究センター 保健科学部門 岡山県環境保健センター 川崎市健康福祉局 健康安全研究所 相模原市衛生研究所
2014.8.27-29	高知県衛生研究所 保健科学課 広島市健康福祉局 衛生研究所生物科学部 山口県環境保健センター 保健科学部 徳島県立保健製薬環境センター 愛媛県立衛生環境研究所 衛生研究課微生物検査室細菌科 横須賀市健康部 健康安全科学センター
2014.10.1-3	名古屋市衛生研究所 微生物部 名古屋市衛生研究所 微生物部 茨城県衛生研究所 茨城県衛生研究所 千葉市環境保健研究所 愛媛県立衛生環境研究所
2014.11.19-21	神戸市環境保健研究所 感染症部 兵庫県立健康生活科学研究所健康科学研究センター 感染症部 福岡県保健環境研究所 埼玉県衛生研究所 臨床微生物担当 東京都健康安全研究センター 微生物部

図 1 研修プログラム

1 日目				2 日目			3 日目		
研修内容	会場	担当者		研修内容	会場	担当者	研修内容	会場	担当者
10月1日(水曜日)				10月2日(木曜日)			10月3日(金曜日)		
9									
10				薬剤耐性菌検査 (実習:Disk法判定)	A-2-2	鈴木里、松井 鈴木仁	薬剤耐性菌検査 (座学:分子タイピングとその解釈につ いて、研修総括)	2F 細菌第二部 集会室	鈴木里
11									
12				昼食	2F 細菌第二部 集会室				
13	バイオセーフティ 講習会	1F 集会室	棚林先生	薬剤耐性菌検査 (実習:Disk法判 定、PCR結果との照 らし合わせ)	A-2-2実験室	鈴木里、松井 鈴木仁			
14	研修の概要 薬剤耐性菌検査法	2F 細菌第二部 集会室	松井						
15				<i>C. difficile</i> 感染症 (座学及びコロニー 観察など)	1F 集会室				
16	薬剤耐性菌検査 (実習:Disk法)	A-2-2実験室	松井、鈴木仁 鈴木里 (甲斐、村山)						
17				予備時間					

図2 年別行政検査件数 (2003-2014)



参考資料：薬剤耐性菌検査研修会 実施要綱

平成 26 年度 (第 3 回)

院内感染に関連する薬剤耐性菌の検査に関する研修

実施要項

1. 目的
院内感染の原因となる薬剤耐性菌等の病原体について、医療機関が地方衛生研究所等に依頼する検査手法と関連知識の取得
2. 対象
地方衛生研究所等における、薬剤耐性菌検査担当者
3. 実施日時
平成 26 年 10 月 1 日 13:00~18:00
10 月 2 日 9:30~17:30
10 月 3 日 9:30~11:30
4. 実施場所および研修担当
場所：国立感染症研究所 村山庁舎
(東京都武蔵村山市学園 4-7-1)
担当：国立感染症研究所 細菌第二部
5. 研修内容
多剤耐性アシネトバクター・腸内細菌科カルバペネム耐性菌、バンコマイシン耐性腸球菌について講義と実習
薬剤感受性試験結果の解釈方法
ディスク法によるβ-ラクタマーゼ産生のスクリーニング方法
PCR 法による薬剤耐性遺伝子の検出
分子タイピングの方法とその解釈について
Clostridium difficile について講義と実習
C. difficile 感染症および細菌学的検査法に関する概論
6. 持参するもの
筆記用具

問い合わせ先
国立感染症研究所・細菌第二部一室
電話：42-561-0771(内線 3546)