

II. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

平成 29 年度分担研究報告書

医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究

研究 5. 耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

研究分担者

大石 和徳（国立感染症研究所・感染症疫学センター・センター長）

研究協力者

松井 珠乃（国立感染症研究所感染症疫学センター 第一室長）

山岸 拓也（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）

島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）

川上 千晶（国立感染症研究所・感染症疫学センター 非常勤研究員）

研究要旨

法律上の届け出義務がある感染症発生動向調査 NESID と任意参加の厚生労働省院内感染対策サーベイランス JANIS に関し、2015 年の VRE 報告と検出を例に公衆衛生対応への活用法を整理した。

疾病負荷は NESID（2015 年 VRE 感染症患者 65 例）では感染症とは考えにくい便検体からの検出が 6 例（9%）とデータの妥当性に課題があり、JANIS 全入院患者部門（同 9 例）は報告数が少なく代表性に課題があると考えられた。JANIS 検査部門（2015 年 VRE 分離患者数 465 例、30 日重複処理）は保菌やスクリーニング検体からの検出を含んでおり単純には疾病負荷を見られないが、無菌検体からの菌検出は一つの疾病負荷の指標となる。病床規模で見ると、200 床未満の医療機関からの参加が始まったばかりの JANIS 両部門では殆ど VRE が検出されておらず、NESID で情報がより捕捉されていた。NESID と JANIS 検査部門の VRE 検出状況には都道府県間で差が認められた。医療機関から保健所へのアウトブレイク報告数は利用できるサーベイランスデータは存在しなかった。遺伝子情報は NESID で確認が可能であったが、Van 遺伝子は 21 例（32%）でのみ報告されていた。

NESID と JANIS は目的が異なっており、それに応じた制約があるため、公衆衛生対応に活用できる単一のサーベイランスはなく、目的に応じ両者を利用していく必要がある。

A. 研究目的

近年の国際的な薬剤耐性菌の広がりへの懸念から、世界保健機関は2015年に各国に薬剤耐性への対策を進めるためのGlobal action plan on antimicrobial resistanceを公表した。それに応じ本邦でも2016年に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを策定し、2020年までに達成する目標を定めた。これらの目標の多くは薬剤耐性菌分離率を指標としており、適切に評価するためには、国レベルでの薬剤耐性菌サーベイランスの妥当性担保が重要な課題である。

日本には、薬剤耐性菌の検出状況のサーベイランスとして、2つの国レベルのサーベイランスが存在する。一つは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下、感染症法）の下、感染症発生動向調査（National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease: NESID）の一環として5類全数（バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌VRSA、バンコマイシン耐性腸球菌VRE、薬剤耐性アシネトバクター感染症MDRA、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症CRE）または定点把握疾患（ペニシリン耐性

肺炎球菌感染症PRSP、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症MRSA、薬剤耐性緑膿菌感染症MDRP）として行われているものと、統計法の下で厚生労働省院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS）で行われているものである。JANISは自発的な参加による5部門に分かれたサーベイランスであり、そのうち検査部門が薬剤耐性菌検出状況を扱い、全入院患者部門が入院患者におけるVRE感染症発症患者状況を扱っている。

NESIDとJANISは、異なる目的と集計・解析方法で独立して行われているサーベイランスである。今後、薬剤耐性アクションプランの指標など様々な状況で両サーベイランスの結果を適切に利用することが重要である。そこで、NESIDで一定数の報告があるVREを例にとり、NESID及びJANISの公衆衛生対応への活用法を整理し、今後の方向性を検討した。

B. 研究方法

2015年の両サーベイランスのVREに関するデータを用い、公衆衛生対応に活用できると考えられたVRE感染症の疾病負荷（VRE症例数、VRE感染症によ

る入院患者数、VRE感染症での死亡患者数)、VRE検出状況の地理的分布、保健行政によるVREアウトブレイクの探知、耐性遺伝子の分布に関して評価した。NESIDについては2014年12月29日から2016年1月3日まで(第1週から第53週)に診断された症例について集計された情報を用いた。JANIS検査部門については、2015年公開情報年報を用いた。NESIDは、法律に基づき集められた個人情報を含む情報であるが、本研究では個人情報を含むデータを扱っていない。また、JANISは公開されている情報を用いた。なお、解析は国立感染症研究所内でのみ行われた。

C. 研究結果

1. VRE 感染症の疾病負荷

VRE 感染症症例数は NESID 年報でのみ把握でき、2015 年は 65 例であった。ただし、NESID 報告例に保菌と思われる便検体での検出例症例が 9%含まれていた(図 1)。また、VRE 入院患者数は JANIS 全入院患者部門でのみ把握でき、2015 年は 9 例であった。VRE 感染症による死亡患者数は NESID でのみ把握できる情報であり、2015 年は 6 例であった。JANIS 検査部門では VRE 患者が 465 人(30 日重複処理)であったが、感染症発症例かどうかは不明であっ

た。また、JANIS 検査部門ではスクリーニングと臨床検体との区別が出来ず、465 人の中にスクリーニングによる検出者が含まれている可能性がある。

NESID は感染症法に基づき、診断した全医師に届出を求めているのに対し、JANIS では部門毎に医療機関が任意に参加している。2015 年は JANIS 検査部門には 1,435 医療機関が参加しており、同年より 200 床未満の医療機関も参加するようになった。国内 200 床以上の医療機関 2,644 のうち 1,174 が参加しており(45%)、都道府県毎にみると参加割合は 26-68%(中央値 46%)であった。一方、国内 200 床未満の医療機関 5,836 のうち 258 のみが参加しており(4%)、都道府県毎にみると参加割合は 0-13%(中央値 4%)であった。病床規模別の医療機関数で見た場合、NESID における VRE 症例報告医療機関数は 200 床以上が 26 であり、200 床未満が 13 であった。また JANIS 検査部門における VRE 検出医療機関数は、200 床以上が 101 であり、200 床未満が 2 であった。

2. VRE の地理的分布

NESID における VRE 症例報告医療機関と JANIS 検査部門での VRE 検出状況には都道府県間で差が認められた(図 2)。また、NESID、JANIS 検査部門い

れにも報告やVRE検出が共に無しの都道府県も認められた。NESIDで報告があった都道府県は19、JANIS検査部門でVREが検出されていたのは32であり、両者で報告・検出を認めていたのは2、両者で報告・検出を認めていなかったのは13であった。

なお、NESIDと同じく感染症発症患者を扱っているJANIS全入院患者部門は報告数が少なく（7府県のみ：福島県、千葉県、神奈川県、大阪府、兵庫県、鹿児島県、沖縄県）、地理的分布の評価が困難であった。

3. 保健行政によるアウトブレイクの探知

医療機関におけるVREアウトブレイクは、保菌を含めて1例目の発生から4週間以内に同一病棟において新規で10例以上の集積があった場合、または当該院内感染事例との因果関係が否定できない死亡例が出た場合には当該医療機関から管轄保健所に連絡を入れる旨厚生労働省課長通知で伝えられている¹。医療機関から保健所へのアウトブレイク報告数は利用できる形でのデータは存在しなかった。

4. 耐性遺伝子（*van* 遺伝子）の分布

NESIDでの*Van*遺伝子は21例で報告されていた（32%）。その内訳は*VanA*

が5例（24%）、*VanB*が11例（52%）、*VanC*が5例（24%）であった。

D. 考察

本研究は国内の2つの国レベルの薬剤耐性菌に関するサーベイランスであるNESIDとJANIS（検査部門、入院患者部門）に関し、VREを例にとり評価した研究である。

疾病負荷に関しては様々な指標があるが、ここではVRE感染症発症患者、VRE感染症による入院患者、VRE感染症による死亡を取りあげた。NESIDは全国の医師が届出義務を持つサーベイランスであるが、報告には感染症とは考えにくい報告が少なからず認められ、妥当性に問題があると考えられた。JANIS全入院患者部門はVRE感染症による入院患者を把握することを目的としているが、報告数が少なく適切な把握はできておらず、運用上の医療機関の報告の負荷を考えると、今後継続すべきかの意義を問い直す必要があると考えられた。JANIS検査部門では、無菌検体（血液・髄液、など）からのVRE分離患者のデータが侵襲性感染症（菌血症、敗血症、髄膜炎）という一つの疾病負荷の指標となりうると考えられた。特にJANIS検査部門は参加医療機関が増えてきており、代表性の改善が期待される。また、JANISでは2015年から200床未満の医療機

関のサーベイランスが開始されたがまだ参加医療機関が多くない。今後参加医療機関が増えてくることが予想されるが、それまでは200床未満の医療機関でのVRE検出状況はNESIDでVRE感染症発症患者数を利用していく必要があると考えられた。

VRE検出状況の地理的分布に関しては、両サーベイランスで届出・検出状況に差が認められた。NESIDは感染症発症患者、JANIS検査部門は保菌を含む菌分離患者をみているため、そもそもの対象が異なっているが、どちらも実際に報告・検出がないのか、報告・検出が探知されていないだけなのか不明であった。JANIS検査部門では、保菌の広がりが見られるという点でより耐性菌の広がりをとらえていると考えられるが、一方でスクリーニングと臨床検体との区別が困難であり、検出状況を過大評価してしまう可能性がある。

耐性菌アウトブレイク事例の探知に関しては、医療機関から保健所への報告が厚生労働省からの通知で伝えられているものの、薬剤耐性菌の検出が各医療機関での検体採取ポリシーに依存しており、十分アウトブレイク探知ができていないか不明である。現状では、保健行政がアウトブレイクを迅速に探知する仕組みが乏しいと考えられる。今後、イベントベースサー

ベイランス（Event-based surveillance: EBS）を含め、耐性菌アウトブレイクを迅速に探知し、医療機関と共に対策を評価していく仕組み作りが重要である。

耐性菌の遺伝子情報はNESIDの備考欄への入力約半数でしか認められなかった。2017年3月の厚生労働省課長通知²でVREが1例でも検出された場合、耐性遺伝子の検査を行うように医療機関と保健所に伝えられた。JANISでは耐性遺伝子の情報が得られないため、今後NESIDまたはそれに紐づけされた病原体サーベイランスとして情報を集約、解析、還元していくことが重要である。

E. 結論

NESIDとJANISは目的が異なっており、それに応じた制約があるため、公衆衛生対応に活用できる単一のサーベイランスはなく、目的に応じ両者を利用していく必要がある。疾病負荷はNESIDでは感染症発症患者についてみることができるが、感染症との臨床診断が定かでない可能性があり医療従事者への届出周知が必要である。JANIS全入院患者部門は疾病負荷を見るサーベイランスであるが、代表性が乏しい。JANIS検査部門で無菌検体からの検出を見ていくことは疾病負荷を見

ていく1つの方法である。アウトブレイク探知にはEBSを含めた別の仕組みが必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

平成 29 年度 該当なし

参考文献

1. 平成 26 年 12 月 19 日厚生労働省医政局地域医療計画課長通知 医療機関における院内感染対策について（医政地発 1219 第 1 号）
2. 平成 29 年 3 月 28 日厚生労働省健康局結核感染症課長通知 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等に係る試験検査の実施について（健感発 0328 第 4 号）

表 1 感染症発生動向調査と厚生労働省院内感染対策サーベイランスの概要

	NESID:感染症発生動向調査事業 National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases	JANIS: 院内感染対策サーベイランス Japan Nosocomial Infections Surveillance	
		検査部門	全入院患者部門
対象	感染症法に基づいて感染症症例を報告（報告義務あり）	任意の参加医療機関で行われた入院患者の細菌検査データを収集 →保菌者の検出状況が確認できる	任意の参加医療機関で行われた入院患者の感染症症例のデータを収集
概要	診断医が症例発生毎に報告用紙に記入し保健所に届出	医療機関が検査部のデータを抽出し毎月JANIS事務局に送信	医療機関の担当者が入院患者について報告用紙に記入し毎月JANIS事務局に送信
保健行政による探知	保健行政が感染症症例を把握できる	保健行政は個々の医療機関の情報を把握することができない	保健行政は個々の医療機関の情報を把握することができない

表 2 感染症発生動向調査と厚生労働省院内感染対策サーベイランスの評価

	NESID	JANIS検査部門	JANIS全入院患者部門
感度	<ul style="list-style-type: none"> 臨床医の報告義務の認識に依存する 死亡の転帰は報告時点のものに限られる→死亡例についての感度は低い 	<ul style="list-style-type: none"> 参加医療機関の検体提出率に依存する Active Case findingを始めた施設では感度が高くなる 公開情報からは外来患者の状況を確認できない 	<ul style="list-style-type: none"> 参加, 提出医療機関が少なく感度は低い
データの質	<ul style="list-style-type: none"> 保菌と考えられる(VREにおける便検体, “腸炎”)報告がある 	<ul style="list-style-type: none"> 検査室からのデータを抽出しておりデータの質はよい 	<ul style="list-style-type: none"> 保菌と考えられる(VREにおける便検体, “腸炎”)症例がある
代表性	<ul style="list-style-type: none"> 地域により報告数の差があり, 代表性が異なる可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> 都道府県毎の参加割合が異なり, 代表性が異なる可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> 提出数が少なく, 代表性を担保できない

図 1 感染症発生動向調査における VRE 症例の検出検体、2015 年

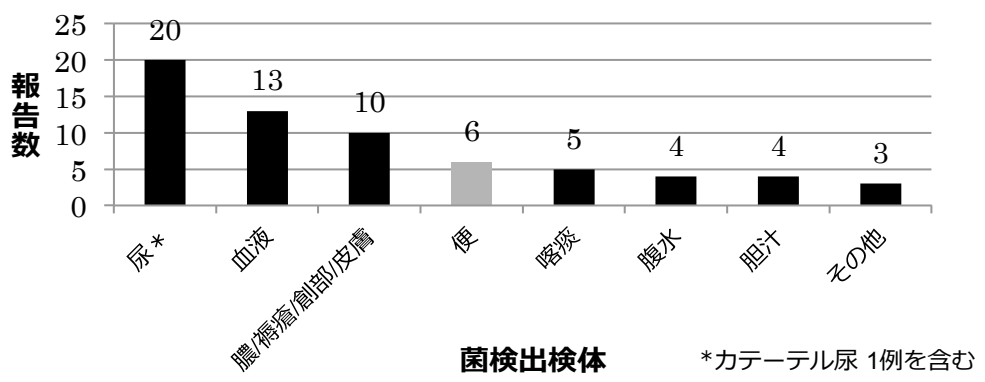


図 2 都道府県別 NESID による VRE 症例届け出医療機関の割合と JANIS 検査部門 VRE 検出医療機関の割合、2015 年

NESID

JANIS検査

