

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
平成 29 年度 分担研究報告書食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究
分担課題 JANIS 事業と JVARM の連携;食品

研究分担者 柴山 恵吾 (国立感染症研究所・細菌第二部・部長)

研究要旨

JANIS と JVARM を連携させ、大腸菌で人(JANIS)ならびに家畜(JVARM)で共通に測定している薬剤 (ABPC、CEZ、CTX、キノロン) について薬剤耐性率の年次推移を比較できるようにした。2011 年以降、人由来大腸菌では CEZ、CTX、キノロンの耐性率が増加し続けているが、家畜由来大腸菌ではいずれも人由来大腸菌より耐性率が低い傾向にある。JVARM 担当者ならびに臨床の専門家等と検討し、国立国際医療研究センターで開設予定のホームページで大腸菌の薬剤耐性率の年次推移を示す図を公開することになった。その他の菌種についても人ならびに家畜由来の薬剤耐性菌の動向を容易に比較できるようにするため、JVARM が作成する集計データを JANIS が通常作成するアンチバイオグラムの形で表示するツールを作成した。WHO は 2015 年に Global Antimicrobial Surveillance System (GLASS) を立ち上げ、2017 年に各国に薬剤耐性に関するデータの提出を求めた。今年度は、GLASS が求める菌種、薬剤について 2014 年、2015 年、ならびに一部の 2016 年分のデータを取りまとめ、GLASS が指定するデータ形式のファイルを作成して提出した。WHO からは日本を含む各国のデータが取りまとめられた報告書が公開された。GLASS は各菌種において、各薬剤で試験を行う菌株数を同じにすることを前提としているが、JANIS はもともと病院が測定しているデータを収集しているため薬剤ごとに測定菌株数が異なるという問題がある。この点について今後も GLASS 側と技術的な協議を継続し解決を目指すこととした。その他、韓国の GLASS について情報収集を行った。韓国では NIH が窓口になっており、実際の集計は Yonsei 大学 Kangnam Severance Hospital が中心となり、6 病院のデータを取りまとめているとのことだった。

A. 研究目的

ワンヘルスアプローチによる薬剤耐性サーベイランス体制構築を目的として、家畜、食品由来の病原細菌の薬剤耐性に関するデータを JANIS のレポートと同様の形で作成し、比較できるようなツールを作成して、情報を公開する。今年度は JVARM が作成する集計データを JANIS が通常作成するアンチバイオグラムの形で表示するツールを作成した。特に大腸菌については人と家畜由来の菌株での年次推移が比較にできるようにした。さらに地方衛生研究所が収集、解析している人検体由来のサルモネラ属菌の薬剤感受性試験のデータについても、JANIS と同様の形式のレポートを作成するツールを作成した。また、WHO は国際的な薬剤耐性サーベイランス Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) を 2015 年から開始し、2017 年から各国にデータの提出を求めている。JANIS ならびに地方衛生研究所、国立感染症研究所細菌第一部の薬剤耐性に関するデータを用いて GLASS が求め

る集計を行い、GLASS のファイル形式でデータファイルを作成し GLASS に提出した。

B. 研究方法

JVARM が集計している家畜由来細菌の薬剤感受性試験結果のデータをもとに、JANIS 形式のアンチバイオグラムを自動作成するツールをエクセルで作成した。

大腸菌については、JANIS と JVARM で共通で測定している薬剤について耐性率の年次推移が容易に比較できるような図を作成し、国立国際医療研究センターが運営する事業に提示した。

GLASS については、GLASS が求めるデータ形式のファイルを作成した。血液由来の大腸菌、*Klebsiella pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、サルモネラ、ならびに尿由来大腸菌、*K. pneumoniae* は JANIS のデータベースからデータを抽出し、年齢、性別、入院外来別に層別化した。JANIS データ利用にあたっては、統計法に基づき厚生労働省に研

究利用申請を行い、承認を得た。便由来のサルモネラについては、地方衛生研究所が集計しているデータをもとに同様に GLASS 提出用ファイルを作成した。便由来赤痢菌、ならびに淋菌については国立感染症研究所細菌第一部が集計したデータを用いた。

(倫理面への配慮)

患者情報は取り扱わない。

C. 研究結果

JVARM が集計している家畜由来細菌の薬剤感受性試験結果のデータをもとに、JANIS 形式のアンチバイオグラムを自動作成するツールをエクセルで作成した(図1)。このツールをもとに、JVARM 側(分担者川西)においてアンチバイオグラムが作成された。

特に大腸菌、腸球菌については、人ならびに家畜由来で共通の薬剤を測定している。JVARM 担当(分担者川西ならびに協力者)ならびに国立国際医療研究センターの臨床の専門家、厚生労働省結核感染症課担当官等と検討し、大腸菌と腸球菌の薬剤耐性の年次推移を比較する図を作成し(図2(a)から(h))、比較に意味があると考えられる大腸菌(図2(a)から(d))については国立国際医療研究センターが運営するホームページに今後掲載することとした。2011年以降、人由来大腸菌ではCEZ、CTX、キノロンの耐性率が増加し続けているが、家畜由来大腸菌ではいずれも人由来大腸菌より耐性率が低い傾向にあり、現時点では人と家畜の相関は明らかでないが、今後も継続的な監視が必要である。腸球菌については *Enterococcus faecim* と *Enterococcus faecalis* で薬剤耐性率が大きく異なり、JVARM では両菌種を *Enterococcus* 属として集計している(図2(e)から(h))ため、これらのデータを一般公開するのは適切でないと考えられた。また、他の菌種や薬剤についても、できるだけ JANIS と JVARM の集計薬剤や手法を揃えて比較可能にして行く必要がある。

WHO が進めているサーベイランス GLASS については、JANIS データベースから 2014 年、2015 年、2016 年の血液由来大腸菌、*A. baumannii*、*K. pneumoniae*、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、サルモネラ、ならびに尿由来大腸菌、*K. pneumoniae* のデータを抽出し、解析した。各菌種とも数千から数万株のデータを集計した。2014 年、2015 年のデータについては GLASS 提出用ファイルを作成し、GLASS に提出した。2016 年のデータについても現在解析を進めている。2014 年、2015 年とも、*A. baumannii*、大腸菌、*K. pneumoniae*、黄色ブドウ球菌など、院内感染で問題となる菌種では外来検体より入院検体の方が耐性率が高い傾向があっ

た(図3(a)から(d))。血液由来サルモネラでは、集計菌株数が 100 から 300 株程と少なく、うち CTX や LVFX に耐性を示したものは数株程度だったため耐性率の数値にばらつきがあるが、CTX 耐性は 2015 年で LVFX 概ね 1% または 1% 未満だった。淋菌、赤痢菌については分担者大西から国立感染症研究所細菌第一部が持つデータの提供を受け、解析を行なった。2015 年では淋菌のセフトリアキソン耐性が 6.2%(38/617)、赤痢菌ではシプロフロキサシン耐性が 41.2%(47/114)と比較的高いことがわかった。便由来サルモネラについては、分担者四宮より地方衛生研究所が集計しているデータの提供をうけ、解析を行なった。GLASS は今後も各国にデータの提出を求める予定であり、さらに将来的には GLASS の集計方式が薬剤耐性サーベイランスの世界標準となる可能性があるため、今後もデータの集計を継続する必要がある。

なお、GLASS は各菌種において、各薬剤で試験を行う菌株数を同じにすることを前提としているが、JANIS はもともと病院が測定しているデータを収集しているため薬剤ごとに測定菌株数が異なるという問題がある。この点について今後も GLASS 側と技術的な協議を継続し解決を目指すこととした。

D. 考察

JVARM と JANIS の比較で、特に大腸菌の ABPC、CEZ、CTX、キノロンについて耐性率の年次推移の比較を容易にできるようにして一般公開することになった。人では CEZ、CTX、LVFX の耐性率は増加が続いているが、家畜では耐性率は低く、特に肉用鶏では 2011 年以降、CEZ、CTX の耐性率が急減している。畜産分野での抗菌薬の使用状況を反映するものと考えられる。人分野での薬剤耐性との相関については、ゲノムの比較などさらに詳細な解析が必要である。

GLASS の集計と JANIS の集計に齟齬がある点については、データを提出した時点で柴山と GLASS 担当者として議論を行った。JANIS では JANIS 参加病院がそれぞれ異なるパネルを使っているため、薬剤ごとに分母の菌株数が異なってしまう点を説明し、もし GLASS の format に従うなら、新しく GLASS のパネルに沿うようなデータを抽出するためにプログラムから開発しなければならぬことを説明した。結果その段階では技術的に解決が困難との結論になった。その後協力研究者の国立感染症研究所薬剤耐性研究センターの菅井センター長が GLASS の責任者 Carmen Lucia da Silva ならびに IT 担当の Sergey Eremin に会う機会があり、この問題を議論した。GLASS 側は、今回が初めての施行で 2019 年バージョンは改訂を予定している。この問題は改訂で解決でき

るとの認識を示した。また da Silva は JANIS のデータを非常に重要と考えており、JANIS の format の東南アジア諸国への波及効果を期待していること、そのためにも face to face で discussion がしたいので今後に skype 会議を持ちたいとの申し出があった。

その他、韓国の GLASS について情報収集を行った。韓国では KCDC の下に NIH が組織され、NIH の一部門として Center for Infectious Disease Research が置かれている。韓国では GLASS については NIH が窓口になっており、実際の集計は Yonsei 大学 Kangnam Severance Hospital が中心となり、6 病院のデータを取りまとめているとのことだった。NIH は以前に薬剤耐性に関する国のサーベイランスとして Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System (KARMS) を実施してきたが、KARMS はすでに廃止され、GLASS をベースにしたシステム Kor-GLASS が稼働しているとのことだった。なお、医療関連感染のサーベイランスである KONIS は今後廃止されるとのことだった。

E. 結論

JVARM が集計している家畜由来細菌の薬剤耐性率を JANIS 形式のアンチバイオグラムで表示するツールを分担者川西らと共同で作成した。

大腸菌について、人由来と家畜由来の菌株の ABPC、CEZ、CTX、キノロンの耐性率の年次推移を容易に比較できる図を作成し、国立国際医療研究センターが運営するホームページに掲載することとなった。

WHO が進めている薬剤耐性サーベイランス GLASS に日本のデータを提出した。GLASS と JANIS とで

集計手法が異なる問題について、今後解決を図ることとした。

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

Keigo Shibayama. National Surveillance system for Antimicrobial Resistance and Adaptation of GLASS in Japan. 20th General Meeting of The Korean Society for Clinical Microbiology, 2017年7月6日、韓国扶余

Keigo Shibayama. National Surveillance of Antimicrobial Resistance in Japan. AMR ワンヘルス東京会議-AMR 国際シンポジウム-厚生労働省、2017年1月14日、東京

Keigo Shibayama. Experience of Japan in working on Surveillance of Antimicrobial Resistance. Workshop on Sharing experience in Interdisciplinary Coordination in antibiotic resistance surveillance and response in Vietnam. 10月31日-11月1日、ベトナムハノイ

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 |

年 2014
畜種 肉用牛

2014

日

	検体数	S検体数	I検体数	R検体数		S(%)	I(%)	R(%)
ABPC	284	268	0	16	ABPC	94.4%	0.0%	5.6%
CEZ	284	269	12	3	CEZ	94.7%	4.2%	1.1%
CTX	284	280	0	4	CTX	98.6%	0.0%	1.4%
GM	284	284	0	0	GM	100.0%	0.0%	0.0%
KM	284	279	0	5	KM	98.2%	0.0%	1.8%
TC	284	217	9	58	TC	76.4%	3.2%	20.4%
NA	284	273	0	11	NA	96.1%	0.0%	3.9%
CPFX	284	284	0	0	CPFX	100.0%	0.0%	0.0%
CP	284	275	2	7	CP	96.8%	0.7%	2.5%
TMP	284	275	0	9	TMP	96.8%	0.0%	3.2%

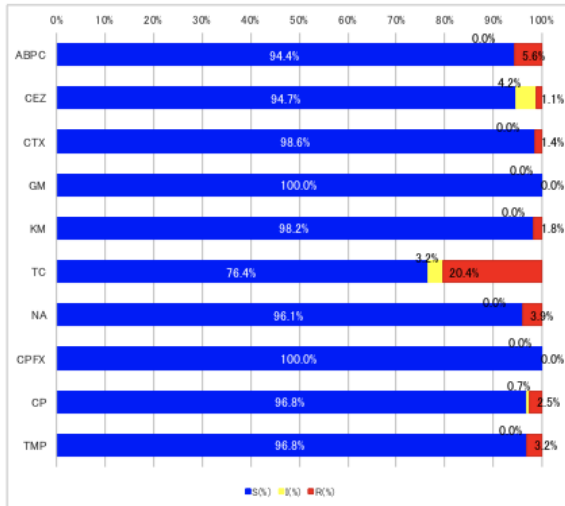
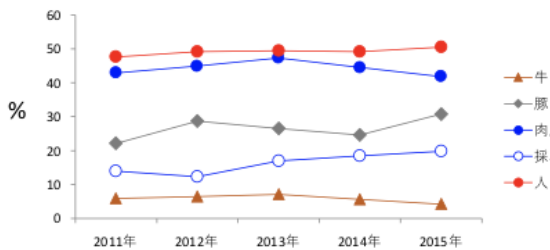


図1 JVARMの集計を JANIS 形式のアンチバイオグラムで表示するツール。左上の年、畜種をプルダウンメニューで選択すると、S、I、Rの検体数が自動集計され、アンチバイオグラムが作成される。表示されているデータはダミーデータ。

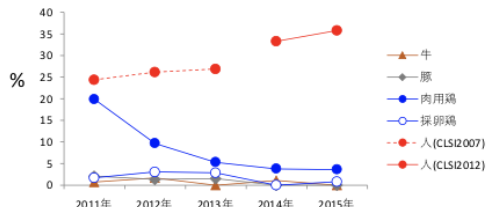
大腸菌ABPC耐性率の推移



CLSI 2012に基づきブレイクポイントは32 μ g/mlとした

図2(a) 大腸菌 ABPC の耐性率の年次推移

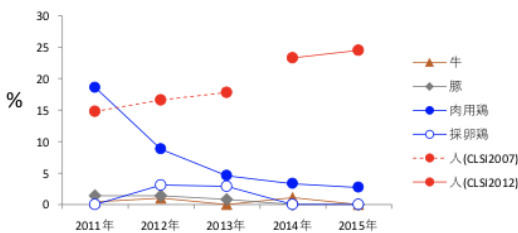
大腸菌CEZ耐性率の推移



ブレイクポイントは家畜についてはCLSI 2007に基づき32 μ g/ml、人については2013年まではCLSI 2007に基づき32 μ g/ml、2014年以降はCLSI 2012に基づき8 μ g/mlとした。

図2(b) 大腸菌 CEZ の耐性率の年次推移

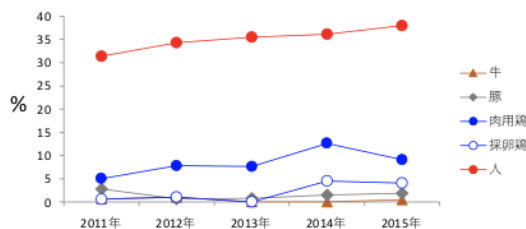
大腸菌CTX耐性率の推移



ブレイクポイントは家畜についてはCLSI 2012に基づき4 μ g/ml、人については2013年まではCLSI 2007に基づき64 μ g/ml、2014年以降はCLSI 2012に基づき4 μ g/mlとした。

図2(c) 大腸菌 CTX の耐性率の年次推移

大腸菌フルオロキノロン系薬剤耐性率の推移

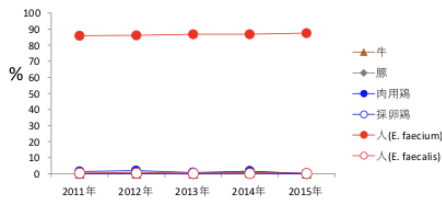


CLSI 2012に基づきLVFXのブレイクポイントは8 μ g/ml、CPFXのブレイクポイントは4 μ g/mlとした。

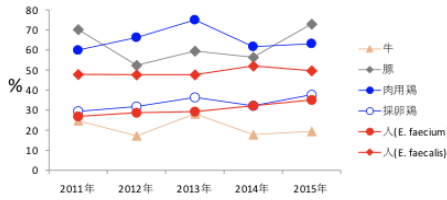
図2(d) 大腸菌フルオロキノロンの耐性率の年次推移

人についてはレボフロキサシン(LVFX)、家畜についてはシプロフロキサシン(CPFX)の耐性率の調査結果を示した。

腸球菌ABPC耐性率の推移



腸球菌テトラサイクリン系薬剤耐性率の推移



人についてはミノサイクリン (MINO)、家畜についてはオキシテトラサイクリン (OTC)の耐性率の調査結果を示した。

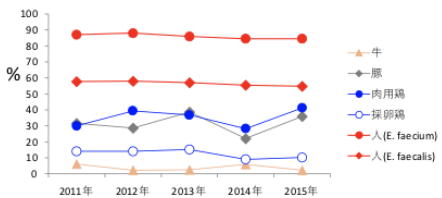
人についてはEnterococcus faeciumとEnterococcus faecalisを別に集計し、家畜についてはEnterococcus spp.として集計した。ブレイクポイントはCLSI2012に基づき16μg/mlとした。

人についてはEnterococcus faeciumとEnterococcus faecalisを別に集計し、家畜についてはEnterococcus spp.として集計した。ブレイクポイントはCLSI2012に基づき16μg/mlとした。

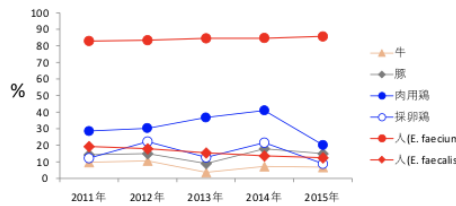
図 2 (e) 腸球菌 ABPC の耐性率の年次推移

図 2 (f) 腸球菌テトラサイクリンの耐性率の年次推移

腸球菌EM耐性率の推移



腸球菌フルオロキノロン系薬剤耐性率の推移



人についてはレボフロキサシン(LVFX)、家畜についてはエンロフロキサシン (ERFX)の耐性率の調査結果を示した。

人についてはEnterococcus faeciumとEnterococcus faecalisを別に集計し、家畜についてはEnterococcus spp.として集計した。ブレイクポイントはCLSI2012に基づき8μg/mlとした。

人についてはEnterococcus faeciumとEnterococcus faecalisを別に集計し、家畜についてはEnterococcus spp.として集計した。ブレイクポイントはCLSI2012に基づきERFXは4μg/ml、LVFXは8μg/mlとした。

図 2 (g) 腸球菌 ABPC の耐性率の年次推移

図 2 (h) 腸球菌テトラサイクリンの耐性率の年次推移

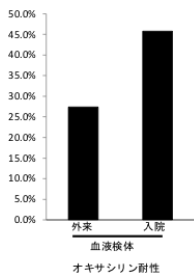


図 3 (a) 黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合 (2015 年)

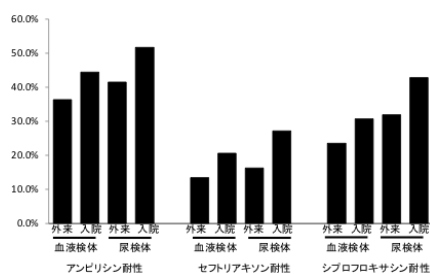


図 3 (b) 大腸菌の各検体、各薬剤の耐性率 (2015 年)

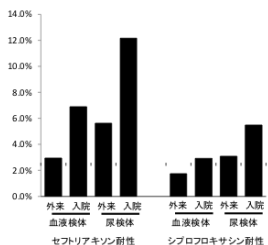


図 3 (c) *K. pneumoniae* の各検体、各薬剤の耐性率 (2015 年)

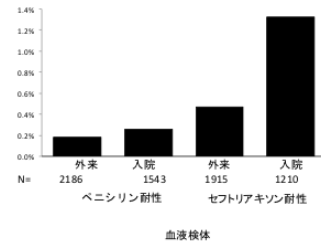


図 3 (d) 肺炎球菌の薬剤耐性 (2015 年)