

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 27～29 年度 分担（総合）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

厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)と農林水産省家畜由来耐性菌モニタリングシステム(JVARM)とを連携させ、人由来細菌と家畜由来細菌の薬剤耐性の動向を容易に比較できるようにした。大腸菌の情報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で耐性率の年次推移のデータを公開することとなった。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、人と家畜の相関は明らかでない。今後、ゲノム等の詳細な解析が求められる。また、WHO は 2015 年に Global Antimicrobial Surveillance System(GLASS)を立ち上げ、2017 年から各国に薬剤耐性に関するデータの提出を求めた。この研究班において、GLASS が求めるデータをまとめ提出した。GLASS は検体別、性別、年齢別に層別化したデータを求めており、そのデータを GLASS が指定するデータ形式で提出する必要があるため、集計ならびに GLASS 提出ファイル作成のツールを作成した。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* のデータについては、JANIS のデータベースから必要なデータを抽出し解析した。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、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。作成したツールを用いて各菌種について集計を行い、データを GLASS に提出した。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 では JANIS 参加病院がそれぞれで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。

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 のデータと比較できるようにする。さらにその情報を公開する。

また、WHO は国際的な薬剤耐性サーベイランス Global Antimicrobial 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 に提出する。

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。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結果のデータについても同様に 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するツールを作成し解析を行った。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)

該当なし。

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。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。また大腸菌については、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、薬剤耐性の年次推移を比較する図を作成し(図 1 (a)から(d))、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。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* のデータを抽出した。GLASS の集計は通常 JANIS の集計とは全く異なるため、別途にプログラムを作成して解析した(図 2)。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。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。その他、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た。地方衛生研究所が作成している集計ファイルから、GLASS が求めるデータフォーマットのファイルを作成するツールを作成し、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が容易にできるようになった。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、データを提出した当初、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いる点を説明し、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ないことを説明した。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。

食品では地方衛生研究所がサルモネラ、EHEC、キャンピロバクターなどを分離培養し、薬剤感受性試験を実施しているが、現在は各所がそれぞれに集計して公表している。各地方衛生研究所で標準化された収集方法や集計法を作成し、データを集積していく必要があると考えられる。

E. 結論

JVARM ならびに地方衛生研究所が集計している薬剤感受性試験結果のデータをもとに、JANISが通常作成しているレポートと同じ形のアンチバイオグラムが作成できるようにした。また、大腸菌についてはJANISとJVARMのデータの年次推移を比較した図を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した。

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。

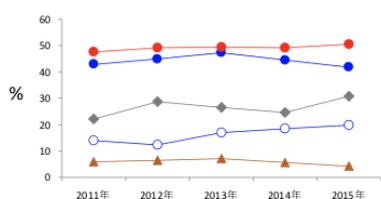
2. 学会発表
Keigo Shibayama. National Surveillance system for Antimicrobial Resistance and Adaptation of GLASS in Japan. 20th General Meeting of The Korean Society for Clinical Microbiology, 2017年7月6日、韓国扶余

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

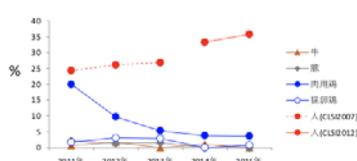
大腸菌ABPC耐性率の推移



CLSI 2012に基づきブレイクポイントは32μg/mlとした

図1(a) 大腸菌 ABPC の耐性率の年次推移

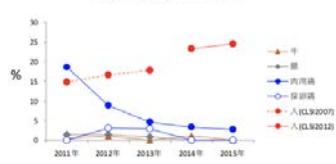
大腸菌CEZ耐性率の推移



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

図1(b) 大腸菌 CEZ の耐性率の年次推移

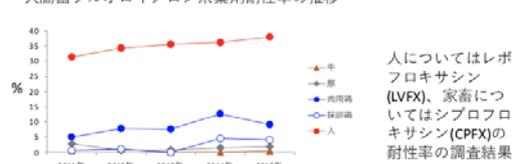
大腸菌CTX耐性率の推移



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

図1(c) 大腸菌 ABPC 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8μg/ml、CPFXのブレイクポイントは4μg/mlとした。

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。

図1(d) 大腸菌 CEZ の耐性率の年次推移

Extraction of data from JANIS database for GLASS

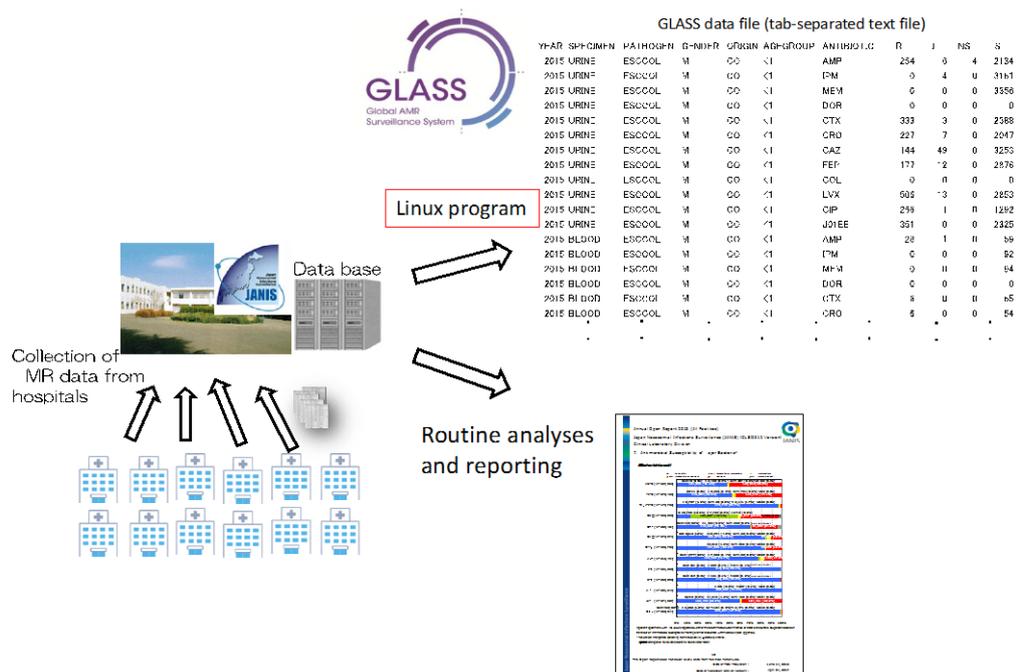


図2 JANIS データベースから GLASS 提出データの作成の流れ。JANIS データベースから、GLASS が要求する集計項目を抽出し、集計して GLASS が指定するデータフォーマットのファイルを作成し、提出した。