

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 30 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. 多剤耐性アシネトバクター属菌を対象とした厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）と感染症発生動向調査（NESID）の比較検討及び 厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）検査部門血液・髄液検体検出菌から見たバンコマイシン耐性腸球菌感染症疾病負荷の検討

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

感染症法上の届出義務がある感染症発生動向調査（National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease: 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（Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS）に関し、国内での検出が少ない多剤耐性アシネトバクター（Multidrug-resistant *Acinetobacter*: MDRA）を例に公衆衛生上の活用法を整理した。

疾病負荷は NESID（2015 年 37 例、2017 年 28 例）、JANIS 全入院患者部門（2015 年 2 例、2017 年 1 例）は報告数が少なく代表性に課題があり、地理的解析は困難であった。JANIS 検査部門の 2017 年のデータを見ると、MDRA 分離患者数は 200 床以上の医療機関ではやや減少し、200 床未満の医療機関では報告を認めなかった。MDRA の報告は NESID、JANIS 検査部門、全入院患者部門いずれにおいても稀であり、1 例の報告がアウトブレイクとしての性質を持つと考えられた。

薬剤耐性菌の疾病負荷を見積もる手段の一つとして、JANIS 検査部門での血液・髄液検体からの分離状況を見る方法がある。VRE 血流感染症に関しては、血液培養からの VRE 分離菌数を、菌種毎に重複処理を行い、耐性割合（血液培養 VRE 分離患者数 / 血液培養腸球菌分離患者数）を示すことで、それら菌種による VRE 感染症の疾病負荷を見積もることが可能であると考えられた。

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。それに応じ日本国内で2016年に策定された薬剤耐性(AMR)対策アクションプランでは、2020年までに主要な薬剤耐性菌に関して達成すべき耐性率を示しており、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。

国内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、統計法の元で医療機関の自発的な参加により行われている厚生労働省院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS）である。

国内での検出や報告がそれほど稀ではないVREを例にとり、NESIDとJANISの公衆衛生対応への活用法を整理したところ、NESIDでは感染症発症患者についてみることができるとは、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こと、JANIS全入院患者部門は代表性が乏しいこと、JANIS検査部門

で無菌検体からの検出を見ていくことで疾病負荷が見られる可能性があること、アウトブレイクの探知・対応には別の仕組みが必要であること、などが分かった。

今回、報告が極めて少ない薬剤耐性菌であるMDRA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。また、VREに関して、JANIS検査部門で疾病負荷を見る際の適切な指標について検討した。

B. 研究方法

1) MDRAを例にとったJANISとNESIDの公衆衛生対応への活用法の検討

NESIDにおけるMDRA感染症サーベイランス開始直後の2015年と、JANIS参加割合が増加した2017年のデータを用い、両サーベイランスに関して公衆衛生対応に活用できると考えられたMDRA感染症の疾病負荷（MDRA症例数、MDRA感染症による入院患者数、MDRA感染症での死亡患者数）、MDRA検出状況の地理的分布、保健行政によるMDRA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2015年に診断された症例（2014年12

月29日から2016年1月3日まで、2015年第1疫学週から第53疫学週）と2017年に診断された症例（2017年1月2日から2017年12月31日まで、2017年第1疫学週から第52疫学週）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、2017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おらず、JANISは公開されている情報を用いた。個人が特定される情報は扱っていないため、倫理審査の対象外と考えられた。なお、解析は国立感染症研究所内で実施した。

2) JANIS 検査部門血液・髄液 VRE 分離株を用いた VRE 疾病負荷の検討

2017年1月から12月までのJANIS検査部門に提出された血液（動脈血と静脈血）と髄液を検体名とするデータを利用し、VREの疾病負荷を表す指標について検討した。腸球菌は *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. duans*, *E. hirae*, *E. avium*, *Enterococcus species* とし、菌種の同定が困難であったデータ（*E. casseliflavus/gallinarum*）は1菌種としてどちらの菌種にも含めず別途

扱った。VRE の定義は JANIS の定義に従い、微量液体希釈法では 16 μ g/ml 以上とした。重複処理は年 1 回の処理を算出した。検出割合は 95%信頼区間をエクセルで算出した。本研究は JANIS のサーベイランスデータを扱っており、菌株単位のデータであることから、個人が特定できる情報は適宜変換されている。その為本研究も倫理委員会での承認は不要と考えた。なお、解析は国立感染症研究所内で実施した。

C. 研究結果

1)MDRA を例にとった JANIS と NESID の公衆衛生対応への活用法の検討

2015 年、2017 年ともに、NESID(MDRA 感染症患者数)および JANIS 全入院患者部門(MDRA 感染症入院患者数)への報告数は少なかった(NESID 2015 年 37 例、2017 年 28 例 . JANIS 全入院患者部門 2015 年 2 例、2017 年 1 例)。

報告地域は NESID、JANIS 検査部門のいずれにも報告のない都道府県が半数以上を占めた(図)。関東地方を除いて報告年により報告地域は異なっており、地理的分布は確認できなかった。

200 床以上の医療機関では、2015 年と 2017 年で JANIS 検査部門参加割合はほぼ同様だが 2017 年の MDRA 検出患者数はやや減少していた。200 床未満の医療機関では、JANIS 検査部門参加

割合は 2017 年に増加していたが、2017 年には MDRA 検出患者の報告はなかった。

2) JANIS 検査部門血液・髄液 VRE 分離株を用いた VRE 疾病負荷の検討

2017 年 JANIS 検査部門での集計対象医療機関数は 1,705 で、国内 8,442 医療機関の 21.3%を占めており、200 床以上の医療機関で見ると 1,312 で、同じく 49.6%を占めていた(国内 200 床医療機関数 2,649)。2017 年 JANIS 検査部門における血液検体は、2,689,342 検体が 1,091,249 人から、髄液検体は 86,857 検体が 65,210 人から提出されていた。

血液検体では、24,802 検体から腸球菌が検出されており、年 1 回の重複処理を行うと 14,823 株(人)であった(表 2)。VRE は 31 株であり、年 1 回の重複処理をすると 23 株(人)であった。VRE 検出患者数を血液検体提出患者数で割った分離率は 0.000021 であった。一方、重複処理をせずに算出した血液培養 VRE 分離数 / 血液検体提出数は 0.000012 であった。腸球菌に占めるバンコマイシン耐性の割合(耐性割合)は 0.12%(31/24802、95%信頼区間 confidence interval (CI) 0.08-0.18)であり、重複処理後は 0.16%(23/14823、95%CI 0.10-0.23)であった。

全菌株を菌種別で見ると、最も検出が多かったのは *E. faecalis* 12,750 株で、次いで *E. faecium* 9,677 株であった。バンコマイシン耐性割合が最も高かったのは *E. casseliflavus* の 0.36% (4/1112, 95%CI 0.10-0.92) と *E. avium* の 0.36% (2/556, 95%CI 0.04-1.29) であり、*E. faecalis* は耐性割合が低く 0.03% (4/12750, 95%CI <0.01-0.08) で *E. durans* と *E. hirae* は VRE の検出を認めなかった。年 1 回の重複処理を行うと、VRE 耐性割合は 0.16% (23/14,823, 95%信頼区間 0.10-0.23) であった。菌種別に見ると *E. avium* 以外は耐性割合が増加し、最も高い耐性割合を示したのは *E. casseliflavus* 0.66% (4/606, 95%CI 0.18-1.68) であった。重複処理の影響が大きかったのは *E. casseliflavus* や *E. gallinarum* で耐性割合が倍近く増加していた。なお、血液培養からの VRE は 13 都道府県 22 医療機関から検出されていた。

髄液検体では腸球菌は 3,965 検体から検出されており、年 1 回の重複処理では 134 株 (人) であり、バンコマイシン耐性株は検出されていなかった。

D. 考察

1) MDRA を例にとった JANIS と NESID の公衆衛生対応への活用法の検討

MDRA の報告は NESID、JANIS 検査部

門、全入院患者部門いずれにおいても稀であり、1 例毎の報告がアウトブレイクとしての性質を持つと考えられた。このため MDRA 感染症においては、NESID、JANIS とともに Event-based surveillance (EBS) として活用できると考えられた。

また、NESID、JANIS 検査部門どちらか一方へ報告している都道府県があることから、両サーベイランスの相補的な活用により症例探知の感度を上げられる可能性がある。両サーベイランスの相補的な活用をより効果的に実施するために、JANIS 参加医療機関が保健行政に対し還元情報を共有していくことが期待される。

2015 年、2017 年ともに国内の MDRA 報告数は依然として少なく、現状で NESID および JANIS から地理的分布を解析することは困難と考えられた。同じ理由で疾病負荷の評価も困難だが、現時点でこれらのサーベイランスからは、国内における検出頻度が極めて低いことが推測された。このような状況から 1 例検出からのアウトブレイク対応が必要であり、迅速かつ効果的な公衆衛生対応のため、MDRA に対する EBS とリスク評価の仕組みの強化が重要である。

2) JANIS 検査部門血液・髄液 VRE 分離株を用いた VRE 疾病負荷の検討

JANIS 検査部門血液検体分離 VRE に

関しては、JANIS が使用している分離率を用いる場合、分母に用いる検体提出患者数は、血液培養に絞った検体提出患者数が適切と考えられた。ただし、後述する菌種別で示す場合、菌種によっては算出される数字が極めて小さくなること、培養検体サンプリングのプラクティスが結果に及ぼす影響が検体によっては全体解析で見える場合より大きくなる可能性があること、AMR アクションプランで指標として使用されていることから、当該菌種に占める耐性の割合（耐性率又は耐性割合）を指標として使用することが好ましいと考えられた。

腸球菌の耐性割合は、重複処理で値が増加していた。腸球菌に対する重複処理は、耐性割合を挙げる方向にも下げる方向にも影響を及ぼす事が報告されている[1][2][3]。心内膜炎が疑われた時等に血液培養が繰り返し行われることが多く、重複処理をする方が菌の疾病負荷を適切に反映すると考えられた。

重複処理の方法としては、JANIS で一般的に用いられている 30 日で 1 回の重複処理ではなく、年 1 回の重複処理を行った。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に関しては、30 日での重複処理と 365 日での重複処理には大きな違いが無いことが報告されており[4]、VRE でも同様のことが言えると

考えられた。

VRE は属でまとめられているが、同じ腸球菌属の中でも耐性割合に 10 倍を超える差を認めた。適切な結果の解釈のために、属ではなく種でまとめて示していくことが適切であるという報告もあり[2]、JANIS 検査部門の中でも特に臨床に影響を与えると考えられる血液・髄液からの分離菌に関しては、種でまとめていくことが適切であると考えられた。

本研究にはいくつかの制約がある。まず、血液培養提出ポリシーや患者背景などが不明であり、耐性菌検出頻度が受けていた影響が評価できていない。また、JANIS 検査部門集計対象医療機関は国内医療機関の 2 割程度であり、国内の VRE 血流感染の疾病負荷を見積もる時に代表性が十分とは言い切れない。しかし、200 床以上の大規模な医療機関の半数以上が集計対象になっていることから、血流感染症の重症患者に関していうと代表性に関する問題は大きくないと考えられた。

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。

VRE血流感染症に関しては、血液培養からのVRE分離菌数を、菌種毎に重複処理を行い、耐性割合（血液培養VRE分離患者数 / 血液培養腸球菌分離患者数）を示すことで、それら菌種によるVRE感染症の疾病負荷を見積もることが可能であると考えられた。この際、分離頻度が低いVREでは、バンコマイシン耐性株の検出がない菌種もあるため、特に頻度が多かった数菌種に絞って解析・表示していくことが現実的であると考えられた。

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 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

平成 30 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）
3. Magee JT. Effects of duplicate and screening isolates on surveillance of community and hospital antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2004;**54**:155-62.
doi:10.1093/jac/dkh295
4. Kohlmann R, Gatermann SG. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data - The Influence of Different Parameters in a Routine Clinical Microbiology Laboratory. *PLoS One* 2016;**11**:e0147965.
doi:10.1371/journal.pone.01479

5. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, *et al.* Investigation of sources of potential bias in laboratory surveillance for anti-microbial resistance. *Clin Invest Med* 2007;**30**:E159-66.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716594> (accessed 5

May 2019).

6. Li F, Ayers TL, Park SY, *et al.* Isolate removal methods and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1552-7.
doi:10.3201/eid1110.050162

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 JANIS 検査部門における腸球菌とバンコマイシン耐性腸球菌に対する重複処理の影響、2017年

	Crude				Count once in a year			
	Isolates	Vancomycin-resistant isolates	Resistance proportion (%)	95% CI	Isolates	Vancomycin-resistant isolates	Resistance proportion (%)	95% CI
<i>Enterococcus</i> spp.	24802	31	0.12%	(0.08-0.18)	14823	23	0.16%	(0.10-0.23)
<i>E. faecium</i>	9677	19	0.20%	(0.12-0.31)	5496	13	0.24%	(0.13-0.40)
<i>E. faecalis</i>	12750	4	0.03%	(<0.01-0.08)	7581	3	0.04%	(0.01-0.12)
<i>E. casseliflavus</i>	1112	4	0.36%	(0.10-0.92)	606	4	0.66%	(0.18-1.68)
<i>E. avium</i>	556	2	0.36%	(0.04-1.29)	284	1	0.35%	(0.01-1.94)
<i>E. gallinarum</i>	487	1	0.21%	(<0.01-1.14)	242	1	0.41%	(0.01-2.28)
<i>E. durans</i>	31	0	0.00%	(0.00-11.22)	16	0	0.00%	(0.00-20.6)
<i>E. hirae</i>	25	0	0.00%	(0.00-13.72)	11	0	0.00%	(0.00-28.5)
<i>E. casseliflavus/gallinarum</i>	24	1			13	1		
<i>Enterococcus</i> sp.	986	0	0.00%	(0.00-0.37)	574	0	0.00%	(0.00-0.64)

図 都道府県別一般病院あたりの MDRA 感染症届出医療機関の割合 (NESID) と参加医療機関あたりの MDRA 検出医療機関の割合 (JANIS 検査) 2015年

