

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）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」班  
分担研究報告書  
薬剤耐性菌病原体サーベイランスの活用と精度管理

研究分担者	鈴木里和	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
研究協力者	松井真理	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
	菅井基行	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
	川上千晶	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	柿本健作	国立感染症研究所	感染症疫学センター

### 研究要旨

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）病原体サーベイランス実施体制が整備されたことを受け、採取日が平成29年1月から12月までの検体についての集計結果を公表した。平成30年7月17日現在でCRE865株の検査結果がNESID病原体サーベイランスシステムに登録されており、これは同期間の患者報告数(N=1660)の約半数に該当した。CREのうちカルバペネマーゼ遺伝子が検出された株は239株（28%）であり、IMP型のカルバペネマーゼ遺伝子検出株の割合や、菌種分布の地域差が日本国内においても明確に存在することも明らかとなった。

精度管理についても検討を行った。稀な遺伝子型や表現型と遺伝子の不一致といった疑義のある報告については報告がなされ次第該当自治体に問い合わせを行い、必要に応じてシーケンス解析結果を反映させる体制を整備することでデータ精度の担保を図った。

患者報告と病原体サーベイランスの活用のため、国立感染症研究所感染症疫学センターと薬剤耐性研究センターとのテレカンファレンスを毎週開催し、リスク評価を行った。平成30年10月から12月の8回のカンファレンスにおいて44件の評価を行い、うち26件については自治体に対応などの確認を行った。

### A．研究目的

薬剤耐性菌の病原体サーベイランスは、平成29(2017)年3月にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症届出症例より分離された菌株について、地方衛生研究所（地研）において試験解析を行い報告する旨通知が発出された。平成29年にはNESID病原体サーベイランスシステムへの登録体制も整備され、CRE病原体サーベイランスが本格的に稼働を開始した。本年度は本サーベイランスにおいて集積したデータの精度管理と解析手法、自治体および国における活用方法についての検討を行った。

### B．研究方法

#### 1. 地研へのCRE病原体サーベイランスシステム入力確認

病原体サーベイランスには報告期限に関する取り決めなどが定められていないことから、平成29年（2017年）のCRE病原体サーベイランスデータについては、平成30年1月にレファレンスセンターメーリングリストを通じて、2月中の登録を各地研に依頼した。その後仮集計を経て本年度（平

成30年4月以降）も複数回にわたり登録の依頼を薬剤耐性菌レファレンスセンターメーリングリストや個別の依頼などにより実施した。平成30（2018）年のデータについても9月及び12月に入力の依頼を行った。

#### 2. サーベイランスデータ精度管理

サーベイランスデータの精度およびデータの可用性を担保するため、以下の内容を対象として登録した自治体に内容の確認もしくは修正を依頼した。

- 異なる入力形式
- 原則実施すべき検査項目の未実施
- 遺伝子検査と表現型検査の不一致
- 海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性例で、海外渡航歴無しまたは不明のもの

なお、4.については、誤入力ではなかった場合、PCR産物のシーケンス解析による確認を依頼し、地研において実施が困難な場合は国立感染症研究所薬剤耐性研究センターにおいて実施した。

#### 3. 病原体サーベイランス結果の活用

2017年のCRE菌株の病原体サーベイランスデータについては、精度管理終了後その結果をカルバペネマーゼ遺伝子の保有状

況を中心に集計し公開した。NESID 病原体サーベイランスシステムには保菌例（発症無し）由来の菌株検査情報も登録されているため、「発症あり」の検体のみ集計対象とした。

一方、サーベイランスであることから、継続的かつ迅速にそのデータを確認し対策に活用していく必要がある。NESID 患者報告のデータについては、感染研感染症疫学センターが毎週確認し、患者報告が同一地域や同一病院において集積していないか等のリスク評価を行い、必要に応じては保健所等の自治体に対応の有無を確認している。病原体サーベイランスのデータも合わせてリスク評価を行うため、定期的（週 1 回）にテレカンファレンスを実施した。

### C. 研究結果

#### 1. CRE 病原体サーベイランス報告状況

検体採取日が 2017 年 1 月 1 日~12 月 31 日までのデータについては 2018 年 7 月 17 日に取得したデータを最終データとして解析を行った。2017 年の感染症発生動向調査報告数は 2018 年 5 月 1 日現在で 1660 例であったのに対し、病原体検出情報システムには 865 名由来の 865 株が登録されており感染症発生動向調査患者報告数の 52%に該当した。2017 年の患者報告数に対する病原体サーベイランスの届け出割合の推移を表 1 に示す。

表 1 2017 年 CRE 病原体サーベイランス報告割合

	CRE 病原体サーベイランス報告数	CRE 感染症発生動向調査報告数	病原体サーベイランス報告割合
1-3 月	110	366	30%
4-6 月	207	376	55%
7-9 月	291	491	59%
10-12 月	257	427	60%
計	865	1660	52%

2017 年 3 月の通知発出前の発症例であっても 30%において病原体検査結果が報告されていた。その後報告割合が上がり、10-12 月期は約 60%となった。

2018 年上半期（1 月 1 日~6 月 30 日）については 2018 年末から 2019 年初めに取得したデータで 65%を超えていた。

#### 2. サーベイランスデータの精度管理

2017 年に採取された検体の精度管理対象となった検体数と自治体数を表 2 に示す。

表 2 2017 年 CRE 病原体サーベイランス精度管理対象検体数

	検体数 (自治体数)
入力形式の誤り	137 (22)
原則実施すべき検査項目の未実施	71(9)
遺伝子検査と表現型検査の不一致	11(7)
渡航歴の無い海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性例	10(6)

2017 年はサーベイランス開始年でもあり、入力形式の誤りに対する修正依頼が最も多かった。しかし、それらは 2018 年（平成 30 年）を通じて著減した。

必須検査の未実施（9 自治体 71 件）については、予算などの関係で検査項目を限定しているなど、特定の自治体に偏る傾向があった。一方海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出例についてはシーケンスで確定されていた例がほとんどであったが 2 自体の 2 検体では、シーケンス解析により PCR による非特異バンドであったことが確認されたため、修正対応した。

#### 3. 病原体サーベイランス結果の活用

2017 年の 865 名由来 865 株の検査結果について集計解析を行った。分離検体、菌種の内訳は患者報告とほぼ同様で、尿検体が最も多く 29%、ついで血液髄液などの無菌検体（26%）、呼吸器検体（17%）であった。菌種は *Klebsiella aerogenes* が最も多く 32%、次いで *Enterobacter cloacae*(29%)、*Klebsiella pneumoniae*(12%)、*Escherichia coli*(10%)とこれも患者報告とほぼ同じ傾向をしめした。

対象 865 株のうち、少なくとも一つのカルバペネマーゼ遺伝子が検出された株の割合は 239 株（28%）であった。そのうち 227 株（95%）が IMP 型であった。菌種別の IMP 型検出株の割合を見ると分離数の最も多い *K. aerogenes* は 0%と IMP 型陽性株がなく、次いで分離数多い *E. cloacae* が 29%、*K. pneumoniae*、*E. coli* がそれぞれ 58%、52%と菌種による差異を認めた。

CRE 菌株における IMP 型検出株の割合については地域差があり、全国で 26%に対し、近畿ブロックは 163 株中 66 株（40%）と高く、一方で北海道東北新潟ブロックは 91 株中 16 株（18%）、東海北陸ブロックは 45 株中 6 株（13%）と低かった。また、IMP 型のカルバペネマーゼ遺伝子検出株の菌種の分布も関東地域では *E. cloacae* が最も多いのに対し、近畿では *K. pneumoniae*、中国四国では *E. coli* が最も多く明確な地域差を認めた。しかしブロックによっては報告

率が低く、地域の特性が十分にデータに反映されていない可能性が危惧された。

海外型カルバペネマーゼ遺伝子は 13 株より検出されうち 3 自治体 8 株は分離元患者に海外渡航歴のない国内例と考えられた。8 株のうち 5 株が NDM 型であり、残り 3 株は KPC 型であった。

これらの結果については病原微生物情報 (IASR) 2018 年 9 月号で公表した

また、患者・病原体 CRE サーベイランスの活用として 2018 年 10 月 10 日より毎週感染研の感染症疫学センター (IDSC) と薬剤耐性菌研究センター (AMR-RC) との間で平成 30 年度中に計 22 回のテレカンファレンスを実施した。

IDSC は薬剤耐性菌感染症届出データ (患者報告、CRE 以外のバンコマイシン耐性腸球菌も含む) を解析し、特定の地域や医療機関に集積が見られた場合に事例として取り上げた。また、AMR-RC は海外渡航歴のない海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出例の報告が確定した場合、および地研などからアウトブレイクに関する相談などを受けた場合を事例として取り上げた。

2018 年 10 月 30 日から 12 月 25 日までの 8 回のテレカンファレンスでは IDSC が 33 件、AMR-RC が 11 件の計 44 件の事例を取り上げうち 35 件 (80%) がサーベイランスデータに基づく探知であった。44 件のうち、リスク評価後に自治体に対応を確認した事例は 26 件 (60%) であった。

#### D. 考察

平成 29 (2017) 年の CRE 病原体サーベイランスの報告割合は通知発出前や直後ではやや低めであったが、その後は 6 割から 7 割と上昇した。報告状況を評価するにあたり問題となったのは、集計のタイミングである。発症後 7 日以内に報告することが定められているが、病原体サーベイランスには報告に関する期限が定められていない。そのため、自治体によっては一定期間の試験結果をまとめて NESID に報告することもあり、データを取得し集計するタイミングによってデータ内容が大きく変わることがあった。また、患者報告の年報のような確定報を作成することが現時点では困難である。今後病原体サーベイランスにおいても報告期限を設けることなどを検討することが必要と考えられた。

病原体サーベイランスのデータ精度として、開始当初はデータの質よりも、報告フォーマットの誤りといった形式的な問題が主であったが、修正依頼の継続やレファレンスセンターからの情報提供を通じてこれらについては大きく改善した。将来的には、

NESID システムに入力項目を整備することで、このような形式的な誤りはほぼ無くすることが可能であり、また効率化にも貢献すると思われる。一方、表現型と遺伝子型の不一致や、稀な遺伝子型が検出された場合のシーケンス解析による確認といった質的な精度管理については、今後も継続的に問い合わせ等で確認するとともに、報告前に各地研で確認すべき内容を病原体検出マニュアル等に記載するといった対応が必要と考えられた。

サーベイランスデータの活用のため、平成 29 (2017) 年に採取された検体で、かつ平成 30 (2018) 年 7 月までに報告されたデータについては IASR に公表した。IMP 型カルバペネマーゼ産生菌の地域別割合や菌種の偏りなど有用な情報を提供できたと考えられるが、一方で、文字数の制限などもあり、掲載できなかった情報も多い。今後はインフルエンザなど他の病原体を参考にしつつ、自治体が活用しやすいよう、より多くのデータをエクセル形式などで公表できるよう検討することが必要と思われる。

病原体サーベイランスの対策への直接的な活用として、毎週のデータ確認と患者報告データとの統合によるリスク評価を開始した。病原体サーベイランスのシステムには医療機関名が含まれていないため、同一医療機関内での集積の有無が評価できない。また、前述のように報告期限の規定がないため、患者発生が無いのか、試験が未実施なのか、実施されていても未報告なのかを確認できない。これらは患者報告のデータベースと比較することで確認可能であるが、患者報告と病原体報告を連結させる NESID ID が未登録の病原体サーベイランスデータもあり、今後システムの改善や入力項目の周知が必要と思われる。

#### E. 結論

平成 29 (2017) 年 3 月の通知発出と報告形式が整備を受け、実質的な CRE の病原体サーベイランスが実質的に開始された。患者報告数に対する病原体サーベイランス報告率も徐々に上昇した。今後は報告期限や試験結果の確認方法などを整備するとともに、サーベイランスデータの活用を推進するため、より有効な情報の還元方法の検討が必要と思われた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Kubota H, Uwamino Y, Matsui M, Sekizuka T, Suzuki Y, Okuno R, Uchitani Y, Ariyoshi T, Aoki W, Suzuki S, Kuroda M, Shinkai T, Yokoyama K, Sadamasu K,

Funakoshi T, Murata M, Hasegawa N, Iwata S. FRI-4 carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex isolated in Tokyo, Japan. *J Antimicrob Chemother.* 73(11),2969-2972. 2018

2. 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 同 感染症疫学センター, 全国地方衛生研究所. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 ( carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE ) 病原体サーベイランス, 2017 年. *IASR* Vol. 39 p162-163: 2018 年 9 月号.

3. 松井真理、鈴木里和、菅井基行. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌病原体サーベイランス報告状況. *IASR* Vol. 40 p19-20: 2019 年 2 月号.

4. 柿本健作、川上千晶、山岸拓也、島田智恵、砂川富正、松井玉乃、大石和徳、松井真理、鈴木里和、菅井基行. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症サーベイランス情報の活用. *IASR* .Vol. 40 p20-21: 2019 年 2 月号  
学会発表

1. 松井真理、川上千晶、鈴木里和、松井珠乃、大石和徳、菅井基行. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌病原体サーベイランス、2017年. 第47回薬剤耐性菌研究会. 11月16日 17日. 2019年、長野市.

2. 川上千晶、松井真理、鈴木里和、松井珠乃、大石和徳、四宮博人、調恒明、菅井基行. 感染症発生動向調査と病原体検出情報システム報告に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の疫学. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会. 4月4日-6日. 2019年、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況  
( 予定を含む。 )

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし