

平成28-30年度
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体制の整備と活用、および精度管理

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

平成23（2011）年に発出された医政局指導課長通知で、地方衛生研究所（地研）における薬剤耐性菌検査体制の充実強化が明記された。これを受け、各地研でカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）の検査が開始され、平成28（2016）年には約6割の施設で実施可能となった。平成29（2017）年3月には結核感染症課長通知「CRE感染症等に係る試験検査の実施について」が発出され、病原体サーベイランスが開始した。通知に記載された検査項目をNESIDの病原体サーベイランスシステムに登録するための形式の制定、登録のための支援ツールの作成と配布を経て実質的なCRE病原体サーベイランス開始された。平成29年（2017年）は届出症例(n=1660)の約半数にあたる865件の検査結果が登録され、その集計解析結果を公開された。また、サーベイランデータ活用のため、感染症疫学センターと薬剤耐性研究センターが共同してリスク評価を定期的に行い、薬剤耐性菌の地域的流行等を迅速に把握する手法についても検討を行った。

A．研究目的

平成23（2011）年に発出された医政局指導課長通知において、地方衛生研究所（地研）においても薬剤耐性菌などの院内感染起因微生物を検査できるよう、体制を充実強化することが明記された。さらに2010年代以降、世界的なカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）の急速な蔓延により、薬剤耐性菌対策の公衆衛生学的対応面からも地研における薬剤耐性菌検査体制の整備が急務となった。

平成26（2014）年9月よりCRE感染症

が感染症法に基づく5類全数把握対象疾患となり、またそれまで定点把握だった薬剤耐性アシネトバクター（MDRA）感染症が全数把握疾患に変更となり、発症者の情報のみであるが、世界的に問題となっている薬剤耐性菌の動向を把握するための基本的な行政の枠組みが整備された。

薬剤耐性菌感染症の動向を把握し、評価と対策を実施するには、発症者の臨床情報に加え、分離された菌の薬剤感受性や薬剤耐性遺伝子の有無といった病原体の試験解析結果が必要不可欠である。全国の地研が

これらの必要な試験検査を同水準で実施できる体制を整備し、それらのデータを薬剤耐性菌対策のために収集活用すべく、平成 27 (2015) 年の衛生微生物協議会をもって薬剤耐性菌レファレンスセンターが設立された。

本研究では、CRE 病原体サーベイランス体制確立を目的とし、すべての地研で実施可能な試験検査項目および報告方法の検討を行った。また、これらの検討をもとに、平成 29 (2017) 年 3 月に結核感染症課長通知「CRE 感染症等に係る試験検査の実施について」が発出された。病原体サーベイランスが開始後は、サーベイランスデータの公衆衛生学的活用方法および精度管理手法に関する検討を行った。

B . 研究方法

1. 試験検査項目の検討

全国の地研で実施可能な薬剤耐性菌の検査項目を把握するため、平成 28 (2016) 年に全国の地研に対し薬剤耐性菌検査の実施状況および必要な研修に関するアンケート調査を実施した。

2. 報告体制の整備

平成 29 年 3 月の結核感染症課長通知では、CRE の検査結果は感染症サーベイランスシステム (NESID) の病原体検出情報システムを通じて、厚生労働省に報告することとなっている。しかし、現行の病原体検出情報システムには CRE の検査結果を入力するシステムは装備されていないため、システム内の自由入力可能な項目を活用して集計可能な形式での報告方法を検討した。

3. 精度管理手法

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、以下の項目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。

- 1 . 異なる入力形式
 - 2 . 原則実施すべき検査項目の未実施
 - 3 . 遺伝子検査と表現型検査の不一致
 - 4 . 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 (AMR-RC) において実施した
- ### 4 . サーベイランスデータの活用

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、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。また、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 (IDSC) 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同様のリスク評価を行うため、定期的 (週 1 回) に IDSC と AMR-RC とでテレカンファレンスを実施した。

C . 研究結果

1. 試験検査項目の検討

アンケートは依頼した 81 施設のうち 80 施設より回答が得られた。何らかの薬剤耐性菌検査を実施していたのは 47 施設 (59%) であった。実施対象の薬剤耐性菌は CRE が最も多く次いでバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) であった。

CRE の検査で重要となる薬剤耐性遺伝子 (カルバペネマーゼ遺伝子) の PCR 法に

よる検出はほぼ 6 割の施設で実施可能であった。CRE の表現型の検査として重要な抗菌薬含有ディスクと阻害剤を用いたラクタマーゼ鑑別試験を実施可能と回答した施設はやや少なく、試験頻度の高いメタロ-ラクタマーゼについては 44 施設 (55%)、国内では稀な KPC 型カルバペネマーゼについては 23 施設 (29%) にとどまっていた。当時臨床現場などに導入されて間もない CarbaNP は 11 施設 (14%) が実施可能と回答した。

レファレンスセンターへの要望としては 6-7 割の施設が感染研での継続的な研修の開催、検出法マニュアルの整備、陽性コントロールの配布を希望していた。この中で最も多かったのが陽性コントロール菌株の配布で 58 施設 (73%) であった。

2. 報告体制の整備

NESID 病原体検出情報システムには、テキストの自由入力可能な領域として、型別結果の中の「特記すべき生化学的性状等」があった。この項目には、100byte まで入力可能で、カンマと半角カナ以外の文字は使用可能であった。入力する試験検査項目は、通知の別添の検査法において「原則として実施する試験項目」を必須とした。「推奨される検査項目」とされているものについては、カルバペネマーゼ産生もしくはカルバペネマーゼ遺伝子の検出に関わるものに限定した。

各項目の区切りはセミコロンとし、必須入力項目のみのパターンと、推奨される検査項目も含まれるパターンの 2 パターンを作成し、入力項目についても指定した。例：IMP+;NDM-;KPC-;OX48-;MB+;BA?

なお陽性 (+) 陰性 (-) のほか、表現型判定では判定が困難であった場合 (?)、未実施の場合 (*) を入力することとした。IMP

などのカルバペネマーゼ遺伝子については数字を入力することでシークエンスによる遺伝子型も報告可能とした。

また各試験結果をプルダウンで選択することで入力形式通りのテキストが作成されるエクセルファイルを作成し、配布した。

3. 精度管理手法

平成 29 (2017) 年の NESID システムに報告された検体のうち、精度管理対象となった検体数と自治体数を表 1 に示す。

表 1 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)

サーベイランス開始年であったため、入力形式の誤りに対する修正依頼が最も多かった。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。海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出例についてはシークエンスで確定されていた例がほとんどであったが 2 自治体の 2 検体では、シークエンス解析から 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。

4. サーベイランスデータの活用

2017 年の 865 名由来 865 株の検査結果について集計解析を行い病原微生物情報 (IASR) 2018 年 9 月号で公表した。病原体サーベイランスとして報告されたのは同期間の患者報告数 (1660 名) の約半数であ

ったが、分離検体、菌種の内訳は患者報告とほぼ同様であり一定の代表性は担保できていると考えられた。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%）であり、うち 227 株(95%)が IMP 型であった。

CRE 菌株における IMP 型カルバペネマーゼ遺伝子検出株の割合については地域差があり、全国が 26%であるのに対し、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。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。

サーベイランスとしては年単位の集計結果公表だけではなく、より迅速に報告内容を確認し対策に活用する必要がある。そのため、病原体情報システムに報告された CRE の結果は毎週 AMR-RC においてその内容を確認し、精度管理の問い合わせおよび集積の有無を確認することとした。また NESID 患者報告のデータについては、以前より IDSC が CRE 以外薬剤耐性菌も含め、特定の地域や医療機関に集積が見られないかを確認している。両センターの確認結果を統合しサーベイランスデータをより有効活用できるよう、2018 年 10 月 10 日より毎週 IDSC と AMR-RC との間でテレカンファレンスを実施することとし、平成 30 年度中は計 22 回を開催した。このカンファレンスではサーベイランスの結果だけではなく AMR-RC は地研、IDSC は保健所などから

寄せられたアウトブレイク事例の相談などについても情報共有した。

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ておりうち 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 23（2011）年の医政局指導課長通知において明記された地研における薬剤耐性菌の検査体制の充実強化は、平成 27（2015）年の薬剤耐性菌レファレンスセンターの設置、平成 29（2017）の結核感染症課長通知に基づく CRE 病原体サーベイランスの開始によりおおむね達成したと考えられる。

薬剤耐性菌検査の主なものは PCR 法による耐性遺伝子の検出と、抗菌薬含有ディスクおよび阻害剤を用いた β -ラクタマーゼ産生確認試験である。PCR 法による遺伝子検査は、他の病原体検査でも行われているため、すべての地研で実施可能であった。また β -ラクタマーゼ産生確認試験も、ディスク拡散法による薬剤感受性試験が一般的な細菌の検査で実施されてきたことや、試薬が安価であり機器等を必要としないことから、導入が比較的容易な検査法である。このことが、病原体サーベイランス開始前、すなわち行政的な枠組みが整備される前のアンケート調査においてすでに約 6 割の施設で薬剤耐性菌の検査が実施可能となっていた要因であると思われる。

CRE 病原体サーベイランスの開始にあたり問題となったのは結果の報告方法である。NESID の病原体検出情報システムは定期的にシステムの更新がなされているが、

その内容は数年前より検討されるため、新たにサーベイランスに追加となった病原体への対応は困難である。そのため、暫定的に自由入力可能な項目を活用し運用することとした。

入力形式を厳密に定義し、そのための入力支援ツールを配布することにより、当面のサーベイランス実施は可能となった。しかし、エクセルからコピーペーストする必要があることや、入力段階で入力形式のエラーを確認できないなど非効率的である。次のシステム更新時には CRE 病原体サーベイランスの入力項目を含めることが安定的にサーベイランスを継続するためには必要不可欠であると考えられた。

CRE 病原体サーベイランスデータは 2017 年から開始され、その最初の集計結果を IASR に公表することができた。しかし、CRE 患者報告の件数と比較すると必ずしもすべての届出患者の病原体が検査はされているとは限らない。サーベイランス開始年の報告数が患者報告の約半数にとどまったのは地研における予算や人員配置、病原体確保のため保健所や医療機関への周知といった問題があったため許容せざるを得ないと思われる。しかし、今後は全数報告である患者報告とほぼ同数の病原体サーベイランス報告件数が全国の自治体から偏りなくなることが、サーベイランスの代表性担保のうえで重要である。患者報告数と比較して病原体サーベイランスの報告件数が低い自治体に対しては今後その要因を調査し、改善を試みる必要があると考えられた。

患者報告は発症後 7 日以内の届け出が義務付けられている一方で、病原体サーベイランスについては報告期限に関する明確な取り決めなどはない。地研によっては効率

化のため、一定の検体数が集まってからまとめて検査を実施することもありうる。しかしサーベイランスである以上、本来は患者報告の都度、検査を実施し報告するのが望ましい。CRE 検査結果が患者報告の 1 か月後、遅くとも 3 か月以内には報告されることが、サーベイランスデータを実際の対策に活用するうえで必要と考えられる。今後各自治体に迅速な検査の実施とその報告を依頼する一方で、報告されたデータについては AMR-RC において随時確認し、必要に応じて問い合わせを行うことでそれを促していくことが必要と思われる。

CRE 検査の精度管理体制とし、現在は遺伝子検査に加えて表現型検査も実施し、その整合性を確認できるようになっている。また両方の検査結果が NESID に報告されていることから、AMR-RC においても再度確認することで精度を担保している。検査実施者が整合性を判断するためには薬剤耐性機序に関する基本的な知識が必要である。地研では異動などにより検査担当者が定期的に変更となることがあるため、感染研における継続的な研修の実施は今後も必要不可欠と思われる。一方、表現型検査では鑑別が不可能なカルバペネマーゼ型も存在するため、検査精度を評価・確認するためには実際の菌株を用いた精度管理事業の実施も必要である。

E . 結論

地研における基本的な薬剤耐性菌検査体制が整備され、感染症発生動向調査にもとづく CRE 病原体サーベイランスが開始された。サーベイランス情報はその集計結果が公表され還元されるとともに、個々の報告についてもリスク評価を行い対策に活用した。今後はさらなるサーベイランスデー

夕の有効活用と精度管理体制の向上に向け、
枠組みの整備と運用方法の検討が必要と思
われる。

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, S adamasu K, Funakoshi T, Murata M, Hasegawa N, Iwata S.FRI-4 carbapene mase-producing *Enterobacter cloacae* complex isolated in Tokyo, Japan. *J Anti microb 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．鈴木里和、松井真理、柴山恵吾．地方衛生研究所を対象とした耐性菌研修の実施状況．第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会．2017年1月20-22日．長崎

2．綿引正則、松本裕子、鈴木匡弘、河原隆二、増田加奈子、福田千恵美、四宮博人、調恒明、鈴木里和、松井真理、柴山恵吾．地方衛生研究所における薬剤耐性菌レファレンスセンターの発足とその役割と現状．

第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会．
2017年1月20-22日．長崎

3．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.

4．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

1．特許取得 該当なし

2．実用新案登録 該当なし

3．その他 該当なし