

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
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

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 柳原 克紀
長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授

平成 31 (2019) 年 3 月

目次

・ 総括研究報告書

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	4
柳原 克紀 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授)	

・ 分担研究報告書

研究 1. 医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究	14
------------------------------------	----

研究分担者

- 柳原 克紀 (長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授)
- 賀来 満夫 (東北大学大学院・医学系研究科・教授)
- 三鴨 廣繁 (愛知医科大学大学院・医学研究科・教授)
- 山本 善裕 (富山大学大学院・医学薬学研究部・教授)
- 大曲 貴夫 (国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長)

研究協力者

- 賀来 敬仁 (長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教)

研究 2. 分子生物学的手法で同定した <i>Acinetobacter</i> 菌血症症例の解析 ...	25
---	----

研究分担者

- 三鴨 廣繁 (愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 教授)

研究協力者

- 山岸 由佳 (愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 教授(特任))
- 小泉 祐介 (愛知医科大学病院 感染症科 准教授)
- 未松 寛之 (愛知医科大学病院 感染制御部 感染検査室技師長)

研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究	29
---------------------------------	----

研究分担者

- 泉川 公一 (長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授)
- 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)
- 賀来 満夫 (東北大学大学院・医学系研究科・教授)

研究協力者

- 小佐井 康介 (長崎大学病院・検査部・助教)

田代 将人（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）

河野 圭（長崎大学病院・感染制御教育センター・助教）

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究 46

研究分担者

山本 善裕（富山大学大学院・医学薬学研究部・教授）

泉川 公一（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）

大曲 貴夫（国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長）

研究協力者

賀来 敬仁（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）

**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 52**

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）

. 研究成果の刊行に関する一覧表 61

1. 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 年度総括研究報告書

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

研究代表者：柳原 克紀（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）

研究要旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や多剤耐性緑膿菌（MDRP）等の多剤耐性菌の感染症は、従来から大きな問題となっており、解決すべき重要な課題である。最近では ESBL 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）も増加している。本研究では、国内医療機関でのそれらの多剤耐性菌の蔓延を防止するために内外の知見を集約し、個々の医療機関がマニュアルなどを作成する際に参考となる資料や指針を提供するものである。その目的を完遂するために、医療機関における薬剤耐性菌の現状、分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析、医療機関等における感染制御、医療機関における抗菌薬の使用実態について検討を行った。また、疫学情報の活用について多剤耐性アシネトバクター属菌、バンコマイシン耐性腸球菌のサーベイランスの検討を行った。そして、医療関連感染対策を実施するための支援ツールとして地域連携ネットワークだけでなく広く情報を提供するために、長崎大学病院検査部のホームページに本研究班の研究成果を公表するためのホームページを作成した。

分担研究者

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）
賀来 満夫（東北大学大学院・医学系研究科・教授）
三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院・医学研究科・教授）
山本 善裕（富山大学大学院・医学薬学研究部・教授）
泉川 公一（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）
大曲 貴夫（国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長）

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 等の多剤耐性菌の感染症は、従来から大きな問題となっており、解決すべき重要な課題である。最近では ESBL 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) も増加しており、わが国でもアウトブレイク事例が散見される。本研究では、国内医療機関でのそれらの多剤耐性菌の蔓延を防止するために内外の知見を集約し、個々の医療機関がマニュアルなどを作成する際に参考となる資料や指針を提供するものである。加えて、行政機関を含め地域連携ネットワークを通じて医療関連感染対策を実施するための支援ツールを提案する。

目的完遂のために、平成 30 年度に行った研究を以下に示す。

研究 1：医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究

研究 2：分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析

研究 3：医療機関等における感染制御に関する研究

研究 4：医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

研究 5：多剤耐性アシネトバクター属

菌、バンコマイシン耐性腸球菌のサーベイランスの検討

また、医療機関がマニュアルなどを作成する際に参考となる資料や指針として、地域連携ネットワークを通じて医療関連感染対策を実施するための支援ツールとしてホームページの作成を行った。

B. 研究方法

研究 1. 医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究

東北大学病院、国立国際医療研究センター病院、富山大学附属病院、愛知医科大学病院、長崎大学病院から平成 28 年度に収集し平成 29 年度に薬剤感受性試験を行った MRSA および CRE の遺伝子解析を行った。

研究 2. 分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析

生化学的性状に基づいた通常の検査で *Acinetobacter* 属として分離同定された菌株を塩基配列 (rplL-rpoB spacer, rpoB Zone 1) と OXA-51-PCR により再同定し、診療録を元に subspecies 毎の臨床像の差異がないかを後方視的に検討した。 *A. baumannii* (Ab) 14 例、 *A. nosocomialis* (An) 12 例、 *A. ursingii* (Au) 6 例、 *A. seifertii* (As) が検討対象となった。

研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究

平成 29 年度のアンケート調査の回答があった感染対策地域連携加算 1 施設 107 施設、同 2 施設 56 施設を対象に新たなアンケート調査を行った。

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

2017 年度に収集・解析した国内 5 施設における 2012 年度から 2016 年度までの過去 5 年間の注射用抗菌薬の AUD (Antimicrobial Use density) および DOT (Days of therapy) と耐性菌検出の状況の年度毎の相関について、IBM SPSS Statistics V25 を用いて解析した。

研究 5. 多剤耐性アシネトバクター属菌、バンコマイシン耐性腸球菌のサーベイランスの検討

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方法を整理した。

また、薬剤耐性菌の疾病負荷の検討として、JANIS 検査部門での血液・髄液検体からの VRE の検出について検討を行った。

(倫理面への配慮)

医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究では、すでに同意能力がない、死亡している、通院していない研究対象者も含まれると考えられるため、研究の概要について情報公開を行い、研究が実施されることについて研究対象者または代諾者が拒否できる機会を保障した (長崎大学病院倫理委員会許可番号: 16072509)。

研究結果

研究 1. 医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究

MRSA の SCCmec typing では、SCCmec I が 18 株 (5.2%)、II が 119 株 (34.7%)、III が 5 株 (1.5%)、IV が 192 株 (56.0%)、untypable が 9 株 (2.6%) であり、SCCmec type IV が最も多かった。施設毎の SCCmec type でも、5 施設

中 4 施設で SCCmec IV の割合が最も高かった。

各施設で CRE と判定された 95 株の遺伝子解析を行ったところ、95 株中 16 株 (16.8%) がカルバペネマーゼ遺伝子を保有しているカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) であった。CPE16 株のうち、15 株が IMP-1、1 株が NDM および OXA-48 を保有していた。CRE に占める CPE の割合は、0%~87.5% と施設によって異なっていた。

研究 2. 分子生物学的手法で同定した Acinetobacter 菌血症症例の解析

Charlson Comorbidity Index (CCI) 平均は、Ab 群 3.29、An 群 2.08、Au 群 3.50、As 群 3.00、Pitt bacteremia score (PBS) は Ab 群 1.50、An 群 2.67、Au 群 2.17、As 群 6.33 で、As の PBS は Ab ($p=0.006$)、Au 群 ($p=0.038$)、An 群 ($p=0.06$) と比べて高かった。肺炎は、Ab 群のみに存在した。患者背景として Au 群に悪性腫瘍の頻度が多い傾向があった (Au 群 83% versus 非 Au 群 34%, $p=0.064$)。薬剤感受性は各群に大きな差はなく 14 日死亡率は全体で 14% であったが、各群間に差はなかった。

研究 3. 医療機関等における感染制

御に関する研究

加算 1 施設では CRE と CPE を区別して報告している施設が全体の 54.2% であったのに対し、加算 2 施設では、区別して報告している施設は 6 施設 (19.4%) にとどまっていた。CPE を報告している施設の約半数が、カルバペネマーゼ産生の確認を mCIM 法にて行っていた。また、メタロ-ラクタマーゼ産生検出に遺伝子検査を用いている施設は全体の 17.9% であり、そのほとんどは加算 1 施設であった。

加算 1 施設 72 施設のうち、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) 加算を取得している施設は 59 施設 (81.9%) であった。AST 活動における専従職種については、看護師で申請している施設が 74.6% と薬剤師で申請している 16.9% を大幅に上回った。一方で、「どの職種が AST 活動の専従職種として相応しいか？」という設問に対して、93.2% の施設が薬剤師と回答しており、現場での薬剤師不足が明らかとなった。

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

緑膿菌における MDRP の割合、大腸菌における ESBL の割合、*Klebsiella pneumoniae* における ESBL の割合、*K. oxytoca* における ESBL の割合、

*Proteus mirabilis*におけるESBLの割合、大腸菌・クレブシエラ属・*P. mirabilis*におけるESBLの割合、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出数、*Staphylococcus aureus*におけるMRSAの割合と正の相関を認めた因子は年度毎に異なっており、全体として抗菌薬使用量と特定の耐性菌の割合に相関関係は認められなかった。

研究 5. 多剤耐性アシネトバクター属菌、バンコマイシン耐性腸球菌のサーベイランスの検討

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っていた。また、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ことが明らかとなった。

本研究では、医療機関がマニュアルなどを作成する際に参考となる資料や指針を提供することも目的となっており、医療関連感染対策を実施するための支援ツールとしてこれまでの研究成果を公開した(図)。地域連携ネットワークだけでなく広く情報を提供するために、長崎大学病院検査部のホームページに本研究班の研究成果を公表するためのホームページを作成した。本ホームページについては、研究代表者および研究分担者が所属する地域連携ネットワークを通じて周知を行なっている。

C. 考察

医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究では、MRSAおよびCREの遺伝子解析を行った。MRSAについては、全国的に市中感染型MRSAであるSCC*mec* type IVが院内感染型MRSAであるSCC*mec* type IIよりも多く検出されていることが明らかとなった。本研究の結果から、MRSAについては全国で同じような特徴の菌が拡散している可能性が示唆された。また、CREの遺伝子解析でも全国的にはIMP-1型ラクタマーゼ産生腸内

細菌科細菌が検出されていることが明らかとなった。CPE は CRE の 16.8% と少ない菌株数が検出されていた。しかし、医療機関等における感染制御に関する研究で CRE について CPE と non-CPE を区別して報告していない施設も一定数あることが明らかとなった。CPE と non-CPE は伝播経路に違いもあるため、CPE と non-CPE を区別して報告できるような体制を整えることが重要であると考えられる。

Acinetobacter 菌血症症例の分子生物学的手法では、菌種によって感染症発症部位や患者背景が異なることが明らかとなった。*Acinetobacter* 属は従来法では菌種レベルでの同定が難しいが、本研究の結果から、今後は菌種レベルまで同定する必要性があると考えられた。また、NESID や JANIS などのサーベイランスにおいても、菌種レベルでの検討を考慮する必要がある。

また、本研究では抗菌薬の使用量と薬剤耐性菌の割合に相関関係があるのか検討したが、明らかな相関関係は認められなかった。抗菌薬使用によって、一定の確率で薬剤耐性菌が出現することは *in vitro* や *in vivo* の検討で明らかとなっているが、出現した薬剤耐性菌が拡散していくまでは一定のタイムラグがあること

が予想される。そのため、5 年単位など長期間での抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合について統計学的検討を行うなど、他の方法での検証が必要と考えられる。

D. 結論

我が国における薬剤耐性菌、感染制御、抗菌薬の使用についての現状が明らかとなった。本研究の成果をホームページで公開しており、これらの成果を用いて医療機関がマニュアルなどを作成することが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. Detection of extended-spectrum -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae using the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- -Lactamase (MBT STAR-BL) assay. J Microbiol Methods. 160: 154-6, 2019.
- 2) Yamakawa H, Kosai K, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Tsubouchi T, Kaneko Y,

- Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Molecular and epidemiological analysis of IMP-1 metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 25: 240-6, 2019.
- 3) Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Performance evaluation of the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- β -Lactamase (MBT STAR-BL) assay for the detection of IMP metallo- β -lactamase activity in Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 92: 275-8, 2018.
 - 4) Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Kitazaki T, Hasegawa H, Miyazaki T, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. *J Infect Chemother*. 24: 734-8, 2018.
 - 5) Nishimura F, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Takeda K, Uno N, Kosai K, Hasegawa H, Yanagihara K. Plasmid-Mediated AmpC- β -Lactamase and Underestimation of Extended-Spectrum- β -Lactamase in Cefepime-Susceptible Elevated-Ceftazidime-MIC Enterobacteriaceae Isolates. *Jpn J Infect Dis*. 71: 281-5, 2018.
 - 6) Kato H, Hagihara M, Murakami E, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Uno B, Mikamo H. Considerations about the use of a loading dose of daptomycin in a neutropenic murine thigh infection model with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Chemotherapy* 2018; 63(1): 13-19.
 - 7) Takata I, Yamagishi Y, Mikamo H. Association of the exoU genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother* 2018; 24(1): 45-52.
 - 8) Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. The

- epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24(7): 505-509.
- 9) Sakanashi D, Miyazaki N, Kawamoto Y, Ohno T, Yamada A, Koita I, Miyajima S, Suematsu H, Hagihara M, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Effect of sodium mercaptoacetic acid on different antimicrobial disks in the sodium mercaptoacetic acid double disk synergy test for detection of IMP-1 metallo-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Japan. *J Infect Chemother* 2019; 25(1): 75-77.
- 10) Takadama S, Yamagishi Y, Nakaminami H, Morishima T, Deie M, Mikamo H, Noguchi N. A case of acute septic arthritis of the hip joint caused by Panton-Valentine leukocidin-positive ST772 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother* 2019; 25(3): 212-214.
2. 学会発表
- 1) 賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、大曲 貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三嶋 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀. 第 92 回日本感染症学会学術集会・第 66 回日本化学療法学会学術集会「医療機関における薬剤耐性菌の現状」2018 年 5 月 31 日 . 岡山.
- 2) Masaki Ishige, Norihito Kaku, Naoki Uno, Yoshitomo Morinaga, Hiroo Hasegawa, Koichi Izumikawa, Hiroshi Mukae, Katsunori Yanagihara. ASM microbe 2019 「 Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bloodstream infection 」 . 2018.06.08. Atlanta, United States.
- 3) 太田 賢治、賀来 敬仁、森永 芳智、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2018「MRSA 院内肺炎の臨床的・微生物学的特徴」. 2018 年 7 月 7 日 . 東京.
- 4) 太田 賢治、賀来 敬仁、森永 芳智、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. 第 88 回日

- 本感染症学会西日本地方会学術集会「MRSA 肺炎の原因菌の微生物学的特徴」. 2018 年 11 月 17 日. 鹿児島.
- 5) 賀来 敬仁、森永 芳智、大曲貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三鴨 廣繁、賀来 満夫、大石和徳、柳原 克紀. 第 34 回日本環境感染学会学術集会「日本での ESBL 産生菌および CRE の現状」. 2019 年 2 月 22 日. 兵庫.
- 6) 泉川公一. 第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 / 第 61 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 / 第 66 回日本化学療法学会西日本支部総会「多職種で取り組む AMR 対策の現状と課題 ~ 長崎大学病院の取り組みを含めて ~」. 2018 年 11 月 16 日. 鹿児島.
- 7) 泉川公一. 第 30 回日本臨床微生物学会「AMR 対策の動向と今後 ~ 成果指標は達成できるのか!? 多職種連携や新しい武器の重要性 ~」. 「シンポジウム 20 今、求められる CPE/CRE 対策と実践 感染対策」. 2019 年 2 月 2 日. 東京.
- 8) 泉川公一、賀来敬仁、森永芳智、大曲貴夫、山本善裕、三鴨廣繁、賀来満夫、大石和徳、柳原克紀. 第 34 回日本環境感染学会総会・神戸「感染防止対策加算を取得している医療施設における感染制御の実態調査」. 2019 年 2 月 22 日. 神戸.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし



→ 患者さんへ



→ 医療関係の皆さんへ



→ 病態解析・診断学の紹介



→ 臨床検査技師を目指す皆さんへ

厚生労働科学研究費補助金
「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」
 研究成果

HOME > 厚生労働科学研究費補助金「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」研究成果

本ページは、平成28（2016）年度～平成30（2018）年度に行われた厚労科研「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（H28-新興行政一般-003）」の研究成果を一般に公開するために作成しました。医療機関・地域での薬剤耐性菌の感染制御にお役立てください。

研究代表者

柳原 克紀（長崎大学）

研究分担者（50音順）

泉川 公一（長崎大学）
 大石 和徳（国立感染症研究所）
 大曲 貴夫（国立国際医療研究センター）
 賀来 満夫（東北大学）
 三嶋 廣繁（愛知医科大学）
 山本 善裕（富山大学）

本ページで表示されている研究者の所属は、
 本研究の研究期間（2016年4月～2019年3月）のもので、
 現在の所属とは異なる場合があります。

H O M E

ごあいさつ

臨床検査専門医
を目指す方へ

長崎臨床検査
Reversed-CPC 研究会

ISO15189認定取得

検査部 facebook

検査部 blog

お問い合わせ

長崎大学病院検査部
〒852-8501
長崎市坂本1丁目7番1号

研究成果概要

平成28（2016）年度 [📄](#)
 平成29（2017）年度 [📄](#)
 平成30（2018）年度（2019年6月公開予定）

総括研究報告書

平成28（2016）年度 [📄](#)
 平成29（2017）年度 [📄](#)
 平成30（2018）年度（2019年6月公開予定）

分担研究の概要

① 医療機関における薬剤耐性菌の現状

本研究に参加した5施設で検出されたMRSA、ESBL、CRE、MDRA、MDRPの臨床分離株を収集し、薬剤感受性試験や遺伝子解析を行った研究です。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#) 平成29（2017）年度 [📄](#)

② 抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の関連性

本研究に参加した5施設における抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合が関連するのについて解析した研究です。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#) 平成29（2017）年度 [📄](#)

③ 日本における感染制御の実態調査

全国の医療機関を対象に薬剤耐性菌に対する感染制御策やAST活動の現状についてアンケート調査を行った研究です。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#) 平成29（2017）年度 [📄](#)

④ 国民の抗菌薬に対する意識調査

医療従事者以外の国民の皆さんを対象に抗菌薬に対する意識についてインターネット調査を行った研究です。

- ・研究のまとめ [📄](#)（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#)

- ・原著論文 [📄](#)（英語）

⑤ 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

東海地方の成人から検出された肺炎球菌の菌株について血清型および薬剤感受性を解析し、ワクチン導入の影響について解析した研究です。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成29（2017）年度 [📄](#)

- ・原著論文 [📄](#)（英語）

⑥ 日本におけるCRE感染症の現状

2015年の感染症発生動向調査の結果からCRE感染症の現状を解析した研究です。また、海外文献情報の調査も行い、日本との違いについても研究しました。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#)

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1. 医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究

研究分担者

- 柳原 克紀(長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授)
賀来 満夫(東北大学大学院・医学系研究科・教授)
三嶋 廣繁(愛知医科大学大学院・医学研究科・教授)
山本 善裕(富山大学大学院・医学薬学研究部・教授)
大曲 貴夫(国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長)

研究協力者

- 賀来 敬仁(長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教)

研究要旨

感染制御において、薬剤耐性菌の検出状況を把握することは重要である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)や日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによって、薬剤耐性菌の割合を把握することは可能であるが、全国規模での薬剤耐性菌についての薬剤感受性や薬剤遺伝子などの詳細な検討はされていない。そこで、本研究では国内5施設からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、アシネトバクター属、肺炎球菌の菌株を収集し、菌株の詳細な解析を行った。本年度はMRSAおよびCREの遺伝子解析を行った。

A. 研究目的

感染制御において、薬剤耐性菌検

出情報を把握することは重要であ

る。我が国では、厚生労働省院内感

染対策サーベイランス事業 (JANIS) や日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによって、薬剤耐性菌の割合については把握が可能である。しかし、実際にどのような特性の薬剤耐性菌が全国の医療機関で検出されているかは分かっていない部分が多い。

そこで、本研究では長崎大学病院および共同研究の施設から平成 28 年度に 5 施設から 991 株を収集し、平成 29 年度に薬剤感受性試験を行った。本年度は、MRSA および CRE の遺伝子解析を行い、我が国で拡散している薬剤耐性菌の現状を明らかにする。

B. 研究方法

平成 28 年度に東北大学病院、国立国際医療研究センター病院、富山大学附属病院、愛知医科大学病院、長崎大学病院から収集した菌株のうち、再培養が可能であった MRSA343 株と CRE95 株の遺伝子解析を行った。

MRSA については、multiplex real-time PCR 法 (Kaku N, Yanagihara K, et al. J Infect Chemother. 20: 350-5, 2014) を用いて SCC_{mec} typing (I, II, III, IV) および virulence genes である enterotoxin

C (*sec*)
toxic shock syndrome toxin 1 (*tsst*)
exfoliative toxin type b (*etb*)
Panton-Valentine leukocidin (*pvl*) の検出を行った。

CRE については、全自動遺伝子解析装置 GeneXpert のカルバペネマーゼ遺伝子検出キットである Carba R を用いて、CRE における KPC、NDM、VIM、OXA-48、IMP の保有状況を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は検出された菌株およびその情報を用いた。すでに同意能力がない、死亡している、通院していない研究対象者も含まれると考えられるため、研究の概要について情報公開を行い、研究が実施されることについて研究対象者または代諾者が拒否できる機会を保障した (長崎大学病院倫理委員会許可番号: 16072509)。

C. 研究結果

1. MRSA

MRSA343 株のうち 139 株 (40.5%) が呼吸器検体から検出され、皮膚・軟部組織から検出されたのが 65 株 (19.0%)、鼻腔が 40 株 (11.7%) であった。血液から検出されたのは 10

株 (2.9%) であった。

SCC*mec* typing では、SCC*mec* I が 18 株 (5.2%)、II が 119 株 (34.7%)、III が 5 株 (1.5%)、IV が 192 株 (56.0%)、untypable が 9 株 (2.6%) であり、SCC*mec* type IV が最も多かった (図 1A)。施設毎の SCC*mec* type でも、5 施設中 4 施設で SCC*mec* IV の割合が最も高かった (図 2)。検体毎の SCC*mec* type の割合の解析では、便 (n=14)、血液 (n=11) から検出された MRSA では SCC*mec* type II の割合が最も高かったが、呼吸器検体 (n=138)、皮膚・軟部組織 (n=64)、鼻腔 (n=40)、耳漏 (n=13)、尿 (n=10) から検出された MRSA では SCC*mec* type IV の割合が最も高かった (図 3)。

昨年度実施した薬剤感受性試験の結果を基に、SCC*mec* type 別の薬剤感受性の解析を行った (図 4)。CLSI の基準による薬剤感性率については、バンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、リネゾリド (LZD)、ダプトマイシン (DAP) などの抗 MRSA 薬の感性率は SCC*mec* type での違いは認めなかった。一方で、クリンダマイシン (CLDM)、ミノサイクリンでは SCC*mec* type IV および untypable での感性率が 80%前後あったのに対して、II および III では感性率が 20%前後と非常に低かった。また、エリ

スロマイシン (EM) やレボフロキサシン (LVFX) では、SCC*mec* type IV および untypable で感性を示したのが 20%程度認められた。

Virulence genes の解析では、*etb* が 2 株 (0.6%)、*tsst* が 127 株 (37.0%)、*sec* が 122 株 (35.6%)、*pvl* が 4 株 (1.2%) であった (図 1B)。SCC*mec* type 別の virulence genes 保有率は、SCC*mec* II および IV で *tsst* と *sec* の保有率が 60%近くと高かったのに対して、SCC*mec* I、IV および untypable では保有率が非常に低かった。*Pvl* は SCC*mec* IV と untypable のみで認められたが、SCC*mec* IV での保有率は 1.6%と非常に低かった (図 5)。

2. CRE

各施設で CRE と判定された 95 株の遺伝子解析を行った。CRE が検出された検体としては、呼吸器検体が最も多く 30 株 (31.6%) であり、次いで尿検体が 20 株 (21.1%) であった。無菌検体から培養されたのは血液からの 6 株 (6.3%) のみであった (図 6A)。菌種としては *Enterobacter aerogenes* が 42 株 (44.2%)、*Enterobacter cloacae* complex が 36 株 (37.9%) と *Enterobacter* 属のみで 8 割以上を占めていた (図 6B)。その他には *K. pneumoniae* が 11 株

(11.6%)、*E. coli*、*Providencia rettgeri*、*Citrobacter* 属がそれぞれ 2 株ずつであった。

CRE の遺伝子解析の結果、95 株中 16 株 (16.8%) がカルバペネマーゼ遺伝子を保有しているカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) であった。CPE16 株のうち、15 株が IMP-1、1 株が NDM および OXA-48 を保有していた。CRE に占める CPE の割合は、0% ~87.5%と施設によって異なっていた (表 1)。

CPE と non-CPE の比較を行ったところ (表 2) 検体の種類では、尿から検出した割合が CPE では 31.3%と non-CPE の 6.3%よりも有意に高かった ($p = 0.023$)。菌種では、*Enterobacter aerogenes* において CPE が 6.3%と non-CPE の 43.2%と比較して有意に低かった ($p = 0.002$)。また、*Klebsiella pneumoniae* において CPE が 50.0%と non-CPE の 3.2%と比較して有意に高かった ($p < 0.001$)。薬剤感受性の比較では、CMZ 以外のほとんどの薬剤で CPE のほうが non-CPE よりも薬剤耐性率が高かった (図 7)。

D. 考察

MRSA では呼吸器検体から検出されたのが 40.5%で、皮膚・軟部組織から検出されたのが 19.0%であった。三学

会合同サーベイランスは感染症の領域毎にサーベイランスを行っており、実際にどの検体から MRSA が検出されているかの割合は不明であったが、本研究の結果から呼吸器検体からの検出が最も多いことが明らかとなった。しかし、本研究では感染症の原因菌が定着菌かの確認までは行っていない点に注意が必要である。MRSA の遺伝子解析では、SCC*mec* type IV が最も多かった。SCC*mec* type では I、II、III が医療関連型 MRSA (Healthcare-associated MRSA, HA-MRSA)、IV および V が市中関連型 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA) と考えられており、日本で検出される MRSA の多くは HA-MRSA であった。しかし、長崎大学病院で血液培養から検出された MRSA の検討では、HA-MRSA である SCC*mec* type II が減少し CA-MRSA である IV が増加していることが明らかとなっている (Kaku N, Yanagihara K, et al. J Infect Chemother. 20: 350-5, 2014)。本研究でも 5 施設中 4 施設で CA-MRSA である SCC*mec* type IV が最も多くなっており、全国的に MRSA における CA-MRSA の割合が高くなっていると考えられる。海外でも CA-MRSA の割合が高くなっているが、今回の研究での SCC*mec* type IV における *pvl* 保有率は非常に低く、日本で拡散している CA-MRSA は海外と異なることが予想

される。

CRE の遺伝子解析では、CRE における CPE の割合が 16.8%であり、そのほとんどが我が国で報告の多い IMP であることが明らかとなった。これまでに CRE における CPE の割合についての全国的なデータはほとんどないため、今後この割合が増加してこないか注意する必要がある。また、施設によって CRE における CPE の割合が異なるため、地域による違いがある可能性がある。そのため、地域全体での CRE および CPE の現状について調査する必要があると考えられる。また、CPE と non-CPE の比較では CPE では *K. pneumoniae* の割合が多いことが明らかとなった。*K. pneumoniae* は肺炎などの重症感染症の主要な原因菌の一つであり、今後は CPE による重症感染症が増えてくる可能性がある。

E. 結論

MRSA および CRE の遺伝子解析を行い、全国的に同じような遺伝子の株が拡散していることが明らかとなった。今後は、その経時的変化についても明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

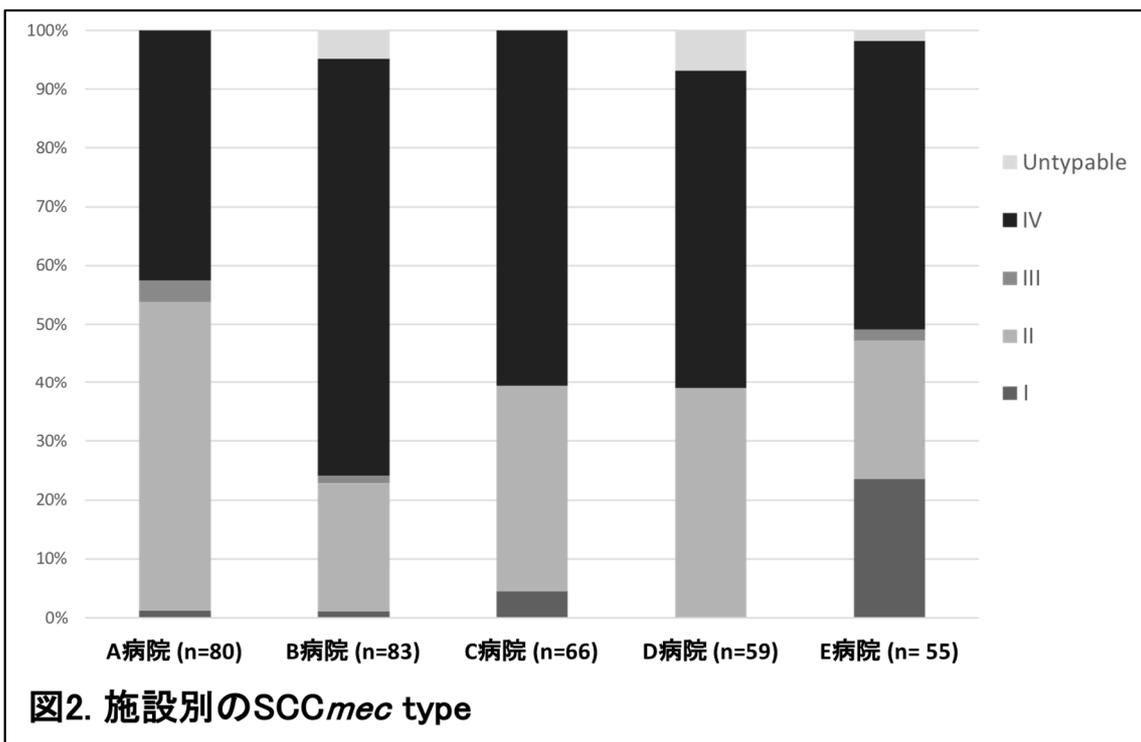
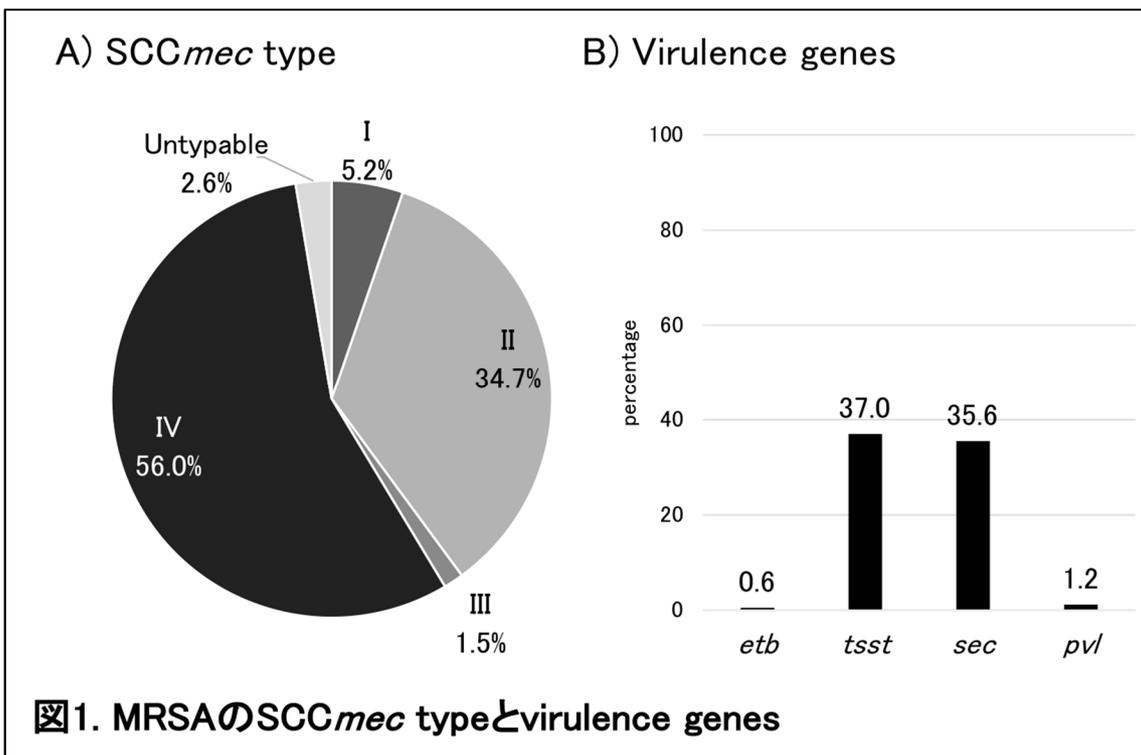
G. 研究発表

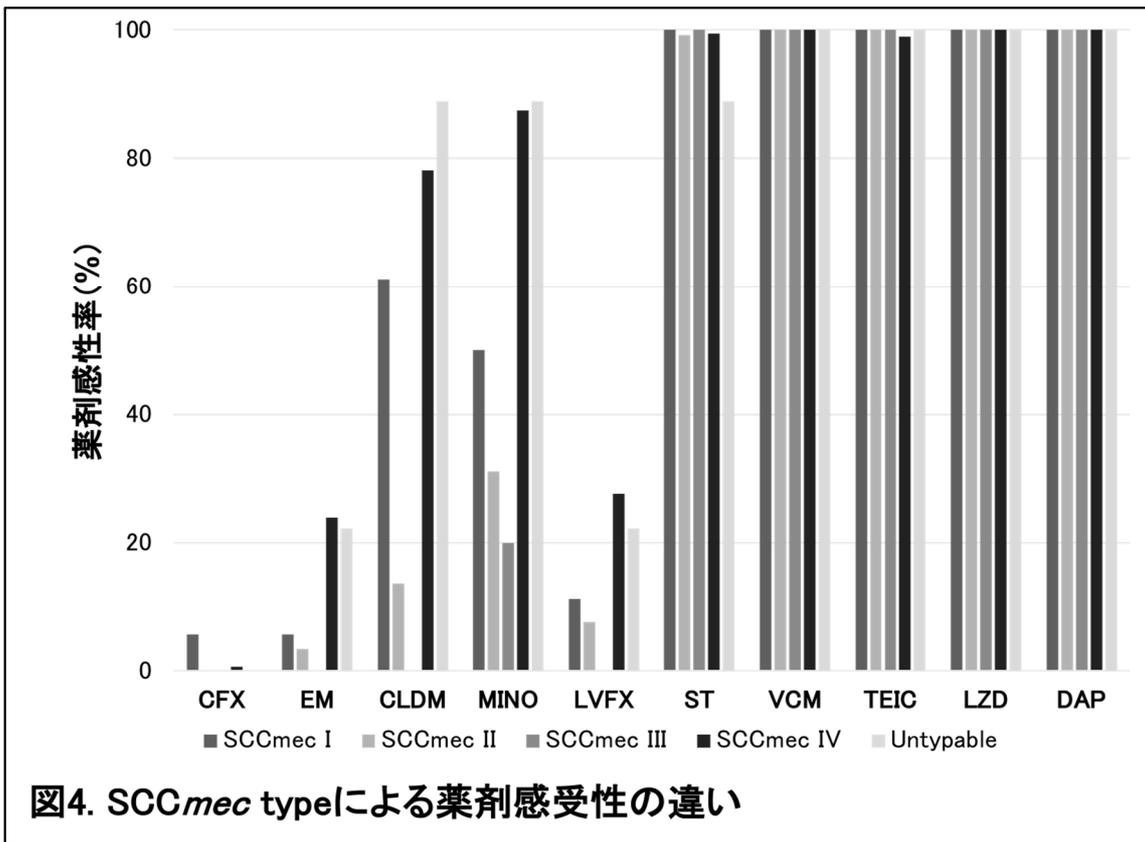
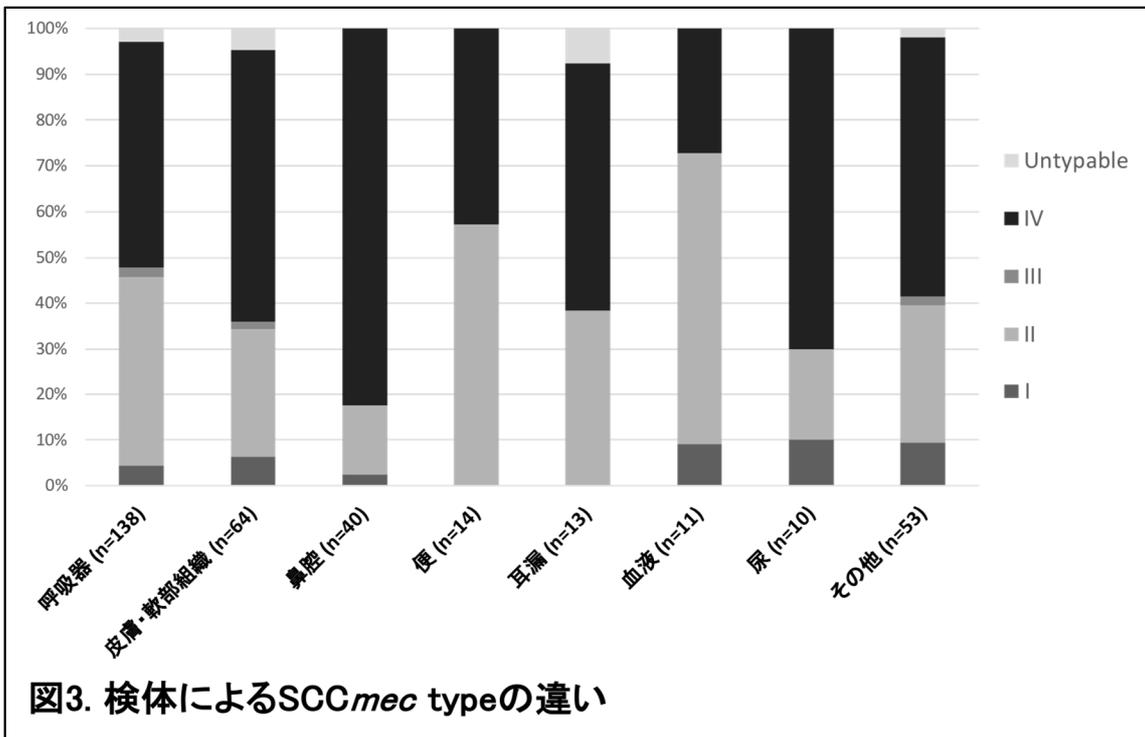
1. 論文発表

- 1) Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. Detection of extended-spectrum -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae using the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- -Lactamase (MBT STAR-BL) assay. J Microbiol Methods. 160: 154-6, 2019.
- 2) Yamakawa H, Kosai K, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Tsubouchi T, Kaneko Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Molecular and epidemiological analysis of IMP-1 metallo- -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a tertiary care hospital in Japan. J Infect Chemother. 25: 240-6, 2019.
- 3) Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Performance evaluation of the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- -Lactamase (MBT STAR-BL) assay for the detection of IMP metallo- -lactamase activity in Enterobacteriaceae. Diagn Microbiol Infect Dis. 92: 275-8, 2018.
- 4) Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, Uno N, Morinaga Y,

- Kitazaki T, Hasegawa H, Miyazaki T, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. J Infect Chemother. 24: 734-8, 2018.
- 5) Nishimura F, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Takeda K, Uno N, Kosai K, Hasegawa H, Yanagihara K. Plasmid-Mediated AmpC - Lactamase and Underestimation of Extended-Spectrum - Lactamase in Cefepime-Susceptible Elevated-Ceftazidime-MIC Enterobacteriaceae Isolates. Jpn J Infect Dis. 71: 281-5, 2018.
2. 学会発表
- 1) 賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、大曲 貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三鴨 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀 . 第 92 回日本日本感染症学会学術集会・第 66 回日本化学療法学会学術集会「医療機関における薬剤耐性菌の現状」2018 年 5 月 31 日 . 岡山 .
- 2) Masaki Ishige, Norihito Kaku, Naoki Uno, Yoshitomo Morinaga, Hiroo Hasegawa, Koichi Izumikawa, Hiroshi Mukae, Katsunori Yanagihara. ASM microbe 2019 「 Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bloodstream infection 」 . 2018.06.08. Atlanta, United States.
- 3) 太田 賢治、賀来 敬仁、森永 芳智、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2018 「MRSA 院内肺炎の臨床的・微生物学的特徴」 . 2018 年 7 月 7 日 . 東京 .
- 4) 太田 賢治、賀来 敬仁、森永 芳智、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. 第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会「MRSA 肺炎の原因菌の微生物学的特徴」 . 2018 年 11 月 17 日 . 鹿児島 .
- 5) 賀来 敬仁、森永 芳智、大曲 貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三鴨 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀 . 第 34 回日本環境感染学会学術集会「日本での ESBL 産生菌および CRE の現状」 . 2019 年 2 月 22 日 . 兵庫 .
- H. 知的財産権の出願・登録状況

なし





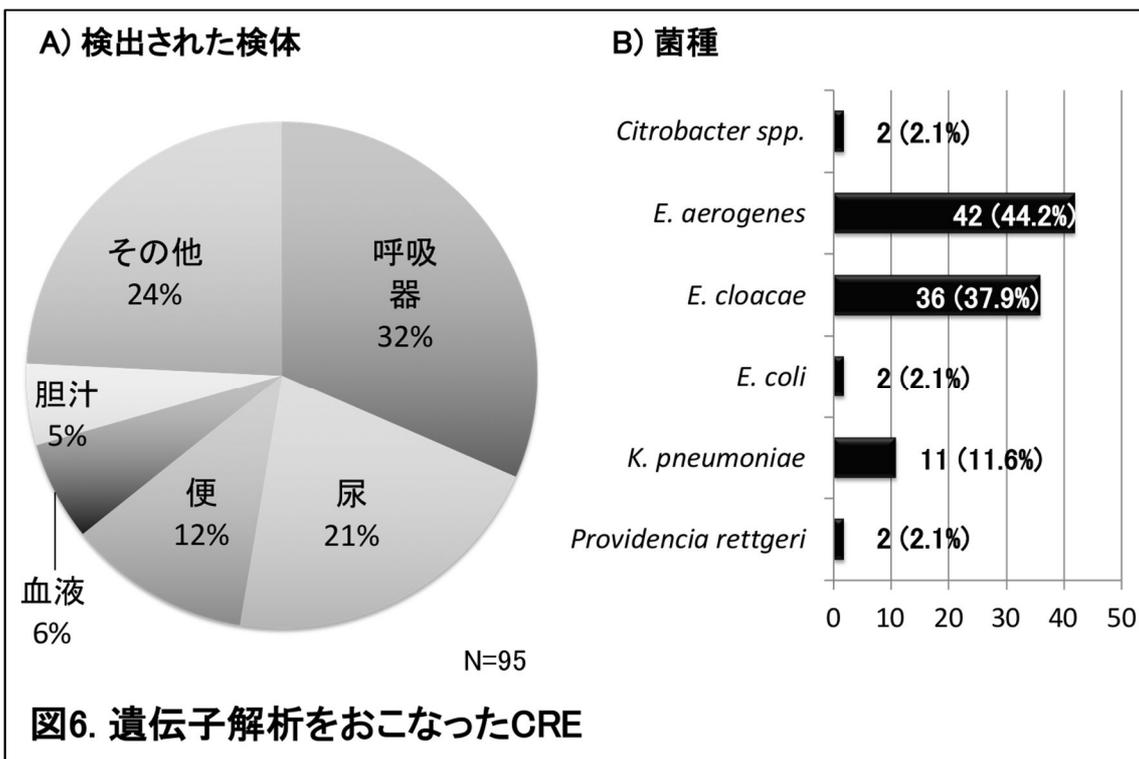
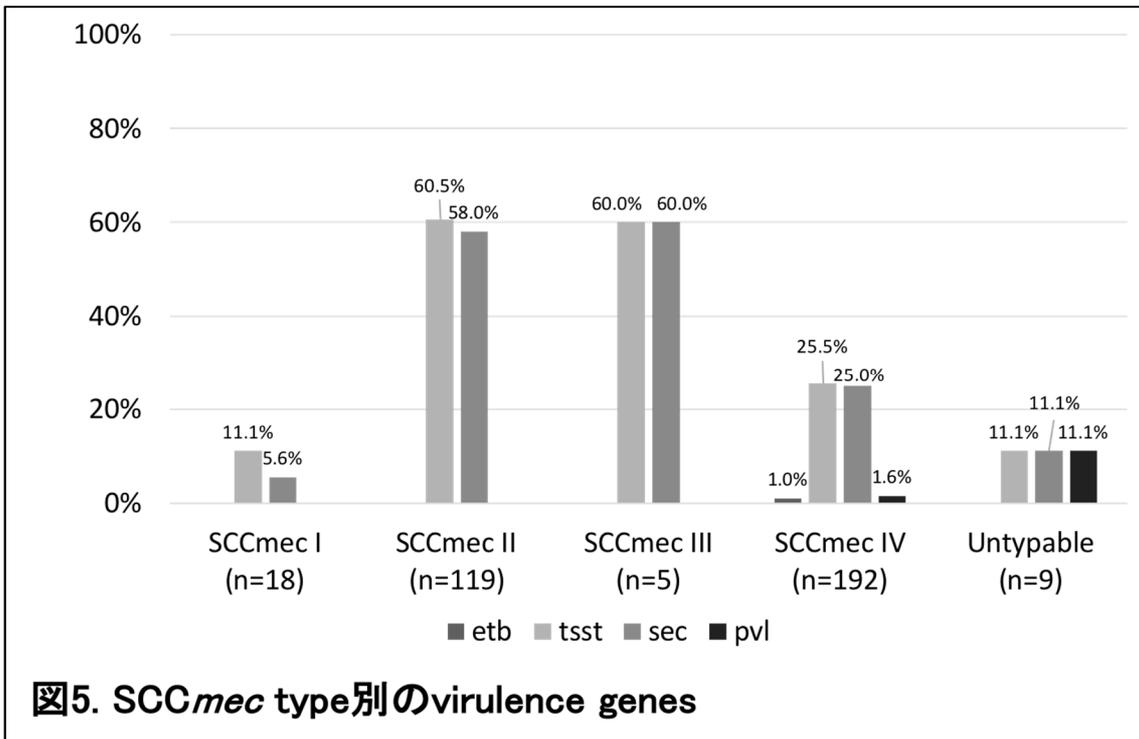


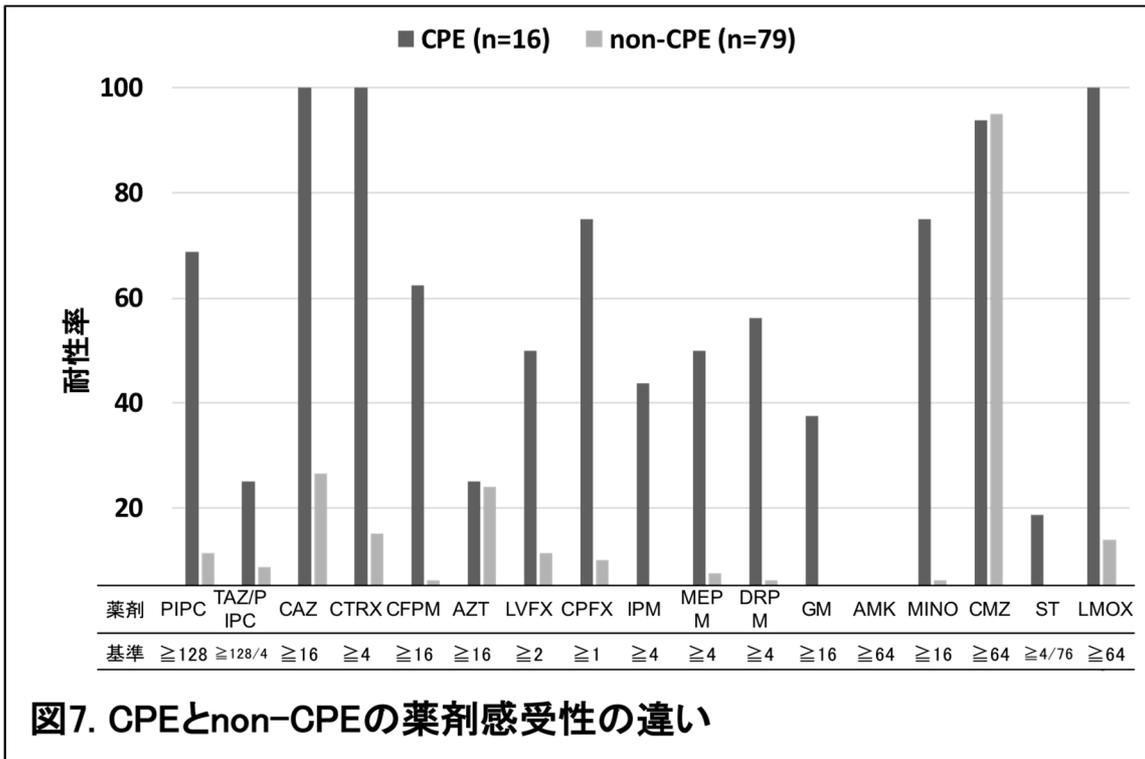
表1. CREにおけるカルバペネマーゼ遺伝子の保有

	A病院 n = 8	B病院 n = 8	C病院 n = 26	D病院 n = 3	E病院 n = 50	合計 n = 95
CPE	2株 (25.0%)	7株 (87.5%)	5株 (19.2%)	N.D.	2株 (4.0%)	16株 (16.8%)
IMP-1	2株 (25.0%)	7株 (87.5%)	4株 (15.4%)	N.D.	2株 (4.0%)	
NDM + OXA-48	N.D.	N.D.	1株 (3.8%)	N.D.	N.D.	
Non-CPE	6株 (75.0%)	1株 (12.5%)	21株 (80.8%)	3株 (100%)	46株 (92.0%)	79株 (83.2%)

N.D., not detected

表2. CPEとnon-CPEの比較

	CPE (n=16)		Non-CPE (n=79)		P値
	n	(%)	n	(%)	
検体の種類					
呼吸器	7	(43.8%)	23	(24.2%)	0.393
尿	5	(31.3)	6	(6.3%)	0.023
便	2	(12.5%)	15	(15.8%)	0.721
血液	0	(0.0%)	9	(9.5%)	0.342
胆汁	0	(0.0%)	5	(5.3%)	0.674
その他	2	(12.5%)	21	(22.1%)	0.379
菌種					
<i>Citrobacter spp.</i>	0	(0.0%)	2	(2.1%)	0.755
<i>E. aerogenes</i>	1	(6.3)	41	(43.2%)	0.002
<i>E. cloacae</i>	6	(37.5%)	30	(31.6%)	0.778
<i>E. coli</i>	0	(0.0%)	2	(2.1%)	0.340
<i>K. pneumoniae</i>	8	(50.0%)	3	(3.2%)	<0.001
<i>Providencia rettgeri</i>	1	(6.3%)	1	(1.1%)	0.755



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 2. 分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析

研究分担者

三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 教授）

研究協力者

山岸 由佳（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 教授（特任））

小泉 祐介（愛知医科大学病院 感染症科 准教授）

末松 寛之（愛知医科大学病院 感染制御部 感染検査室技師長）

研究要旨

生化学的性状に基づいた通常の検査で *Acinetobacter* 属として分離同定された菌株を塩基配列(rpIL-rpoB spacer, rpoB Zone 1)と OXA-51-PCR により再同定し、診療録を元に各 subspecies 毎の臨床像の差異がないかを後方視的に検討した。*A. baumannii* (Ab) 14 例、*A. nosocomialis* (An) 12 例、*A. ursingii* (Au) 6 例、*A. seifertii* (As) が検討対象となった。Charlson Comorbidity Index (CCI) 平均は、Ab 群 3.29、An 群 2.08、Au 群 3.50、As 群 3.00、Pitt bacteremia score (PBS) は Ab 群 1.50、An 群 2.67、Au 群 2.17、As 群 6.33 で、As の PBS は Ab ($p=0.006$)、Au 群 ($p=0.038$)、An 群 ($p=0.06$) と比べて高かった。肺炎は、Ab 群のみに存在した。患者背景として Au 群に悪性腫瘍の頻度が多い傾向があった (Au 群 83% versus 非 Au 群 34%, $p=0.064$)。薬剤感受性は各群に大きな差はなく 14 日死亡率は全体で 14% で、各群間に差はなかった。*Acinetobacter* 属の subspecies 別の病態の違いを明らかにするためには、今後の継続的な検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

生化学的性状に乏しく従来 subspecies レベルの同定が困難であった *Acinetobacter* 属に関して近年、分子生物学的手法による同定が普及してきている。今回我々は本菌の各 subspecies 毎の臨床像に違いがないか後方視的に解析した。

B. 研究方法

2009年1月～2016年12月に発生した当院の *Acinetobacter* 属菌血症で subspecies が同定可能であった症例に関して診療録を元に各 subspecies 毎の臨床像の差異がないかを後方視的に検討した。

生化学的性状に基づいた日常検査で *Acinetobacter* 属として分離同定された菌株の再同定は保存菌株を用いて塩基配列 (rplL-rpoB spacer, rpoB Zone 1) と OXA-51-PCR により行った。

臨床像に関する検討項目は、年齢、基礎疾患、初感染部位、入院から発症までの日数、ICU 滞在歴、施設入所歴、カテーテル・人工呼吸器の有無、菌種 (血液培養結果、*bla*_{OXA-51} PCR, *rpoB* sequencing)、血液培養陽性日 (±1 日) の検査値 (白血球数, CRP 値, ヘモグロビン値, 血小板数, 血清アルブミン値, 血清ビリルビン値, eGFR)、他部位の培養結果、抗菌薬感受性、初期抗菌治療、二次抗菌治療と日数、合併

症、臨床転帰である。

C. 研究結果

検討対象となった症例は 35 例で、感染症の初発部位は、皮膚・カテーテル関連感染症 20 例、腹腔内感染症 6 例、肺炎 3 例、尿路感染症 1 例、不明 5 例であった。*Acinetobacter baumannii* (Ab) 14 例、*Acinetobacter nosocomialis* (An) 12 例、*Acinetobacter ursingii* (Au) 6 例、*Acinetobacter seifertii* (As) 3 例であり、発症時年齢中央値は各群 72、80、63、57 歳で男女比に有意差なく、Charlson Comorbidity Index (CCI) 平均は Ab 群 3.29、An 群 2.08、Au 群 3.50、As 群 3.00、Pitt bacteremia score (PBS) は Ab 群 1.50、An 群 2.67、Au 群 2.17、As 群 6.33 で、As の PBS は Ab ($p=0.006$)、Au 群 ($p=0.038$)、An 群 ($p=0.06$) と比べて高かった。肺炎症例は、Ab 群のみに存在した。患者背景として Au 群に悪性腫瘍の頻度が多い傾向があった (Au 群 83% versus 非 Au 群 34%, $p=0.064$)。薬剤感受性は各群に大きな差はなく 14 日死亡率は全体で 14% で、各群間に差はなかった。

D. 考察

Au の患者背景として癌患者が多く、症例数は少ないものの As 菌血症は重症度が高いことが示唆された。今後症例

を追加して更なる検討が必要である。

E. 結論

Acinetobacter 属の subspecies 別の病態の違いを明らかにするためには、今後も症例数を増加させて継続的に検討することが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

【論文】

- 1) Kato H, Hagihara M, Murakami E, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Uno B, Mikamo H. Considerations about the use of a loading dose of daptomycin in a neutropenic murine thigh infection model with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Chemotherapy* 2018; 63(1): 13-19.
- 2) Takata I, Yamagishi Y, Mikamo H. Association of the exoU genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother* 2018; 24(1): 45-52.
- 3) Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24(7): 505-509.
- 4) Sakanashi D, Miyazaki N, Kawamoto Y, Ohno T, Yamada A, Koita I, Miyajima S, Suematsu H, Hagihara M, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Effect of sodium mercaptoacetic acid on different antimicrobial disks in the sodium mercaptoacetic acid double disk synergy test for detection of IMP-1 metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Japan. *J Infect Chemother* 2019; 25(1): 75-77.
- 5) Takadama S, Yamagishi Y, Nakaminami H, Morishima T, Deie M, Mikamo H, Noguchi N. A case of acute septic arthritis of the hip joint caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive ST772 community-acquired

methicillin-resistant

Staphylococcus aureus. J Infect
Chemother 2019; 25(3): 212-214.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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 3. 医療機関等における感染制御に関する研究

研究分担者

泉川 公一（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）
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）
賀来 満夫（東北大学大学院・医学系研究科・教授）

研究協力者

小佐井 康介（長崎大学病院・検査部・助教）
田代 将人（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）
河野 圭（長崎大学病院・感染制御教育センター・助教）

研究要旨

本邦の医療機関で問題となっている薬剤耐性菌のうち、特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌に焦点をあて、日本国内の感染対策加算を取得している医療機関を対象として、本菌の報告方法、検査方法などの実態について、郵送によるアンケート調査を行った。また、感染防止対策地域連携カンファランスの活動内容、抗菌薬適正使用支援チーム（AST）活動についても同様の方法で調査を行い、感染対策地域連携加算を取得している医療施設における感染制御活動の実態が明らかとなった。この結果を今後の日本国内の医療機関における院内感染対策に活かす。

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌
（VRE）、基質拡張型 -ラクタマーゼ
（ESBL）産生菌、多剤耐性緑膿菌

（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター
（MDRA）、カルバペネム耐性腸内細菌
科細菌（CRE）などの拡がりが懸念さ
れている現状において、日本の各地
域や施設における感染対策実施の現

状を把握し、今後の対策に役立てることを目的とし、平成 29 年度の調査研究により、感染対策地域連携加算を取得している医療施設において、日常的な微生物検査、耐性菌サーベイランス、感染制御チームの活動内容などの実態が明らかとなった。平成 30 年度は、平成 29 年度のアンケート調査において回答があった施設を対象に、特に問題となっている CRE の検査方法の実態、さらには、感染防止対策地域連携カンファランスや抗菌薬適正使用支援に関する活動の実態について、今後の本邦における感染制御の向上を目的として行った。

B. 研究方法

平成 29 年度のアンケート調査の回答があった感染対策地域連携加算 1 施設 107 施設、同 2 施設 56 施設を対象に新たなアンケート調査を行った。

アンケート調査内容について、CRE とカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) の検出状況、CRE と CPE の検査方法、感染防止対策地域連携カンファランス、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) 活動の 4 項目について、それぞれ、質問を設け、全 22 項目のアンケートを作成した (資料 1)。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報等は収集せず、施設の状況についてのみ情報を収集するため、倫理面への配慮は必要ない。

C. 研究結果

「多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況に関する追加アンケート」を全国感染対策地域連携加算 1 施設 107 施設、同 2 施設 56 施設を対象に行った。計 103 施設から回答を得た (回答率 63.2%)。103 施設の内訳は、感染対策地域連携加算 1 施設が 72 施設、同 2 施設が 31 施設であった。

病床別施設数は、感染対策地域連携加算 1 施設 107 施設のうち、200 床未満の施設は 10 施設のみで、それ以外は、全て 201 床以上を有する施設であった。201 床以上、600 床以下の施設が最も多かった。一方、感染対策地域連携加算 2 施設 31 施設のうち 20 施設は、200 床以下の施設であった。

CRE と CPE の検出状況について
加算 1 施設では CRE と CPE を区別して報告している施設が全体の 54.2%であったのに対し、加算 2 施設では、区別して報告している施設は 6 施設 (19.4%)にとどまり、CRE のみの報告が 41.9%、いずれも報告していない施設が 38.7%と施設間での差が多く見られた。CRE の判断基準は加算 1、加算 2 を併せた全体の 87.4%が感染症に基づいた判断

基準を用いていた。

CRE と CPE 検査方法について

CPE を報告している施設の約半数が、カルバペネマーゼ産生の確認を mCIM 法にて行っていた。また、メタロ-β-ラクタマーゼ産生の有無については全体の 33%程度の施設がカルバペネマーゼ鑑別ディスク plus 法を用いていた。さらに遺伝子検査を用いている施設は、全体の 17.9%であり、そのほとんどは加算 1 施設で行われていた。

感染防止対策地域連携カンファレンスについて

加算 1 施設が連携する加算 2 施設の数、1 施設のみが最も多く、全体の 33%を占めた。次いで、2 施設、3 施設と連携施設数が増えるほど、加算 1 施設の数も減少した。最も多く連携を組んでいる施設は 11 施設と回答した施設もあった。加算 1 施設について、感染防止対策地域連携カンファレンスにて行われているサーベイランスについて、薬剤耐性菌 (91.7%)、抗菌薬使用状況(83.3%)、手指衛生遵守率(73.6%)という結果がえられた。手術部位感染症(SSI)のサーベイランスを行っている施設は 5.6%に留まった。地域ネットワークについて、主導している施設が 34.7%で、参加しているが主導はしていない施設が 84.7%と多くを占めた。

加算 2 施設については、感染防止対策地域連携カンファレンスにて行われているサーベイランスについて、薬剤耐性菌 (83.9%)、抗菌薬使用状況(74.2%)、手指衛生遵守率(71.0%)であり、加算 1 施設と同様の傾向が認められた。なお、手術部位感染症(SSI)のサーベイランスを行っている施設は 0%であった。自施設で感染対策上、問題が出た際に、コンサルトを行う体制はできているか?という設問に対して、90.3%の施設ができている。と回答しており、ネットワーク体制作りが成果をあげていることが覗えた。一方、加算 2 施設において、今後、AST 加算が取得できる対象になった場合に、AST 加算を取得するか?という設問に対して、半分以上の施設が取得しない。と回答した。その理由は、専従職種を配置できない、薬剤師が不足している。という理由が多く見られた。

抗菌薬適正使用支援チーム(AST)活動について

加算 1 施設 72 施設のうち、AST 加算を取得している施設は 59 施設(81.9%)であった。AST 加算を取得していない 13 施設について、取得していない理由を問うたところ、以下のような回答が得られた。専従がない、薬剤師不足のため、体制が整っていない、医師・薬剤師を専従にできない、加算点数が少

ないなどの理由が挙げられた。

AST 活動における専従職種については、看護師で申請している施設が 74.6%と圧倒的に多く、薬剤師で申請している 16.9%を大幅に上回った。一方で、「どの職種が AST 活動の専従職種として相応しいか？」という設問に対して、実に 93.2%の施設が薬剤師である。と答えており、現場での薬剤師不足が明らかとなった。AST 活動における「特定の抗菌薬使用例」における対象抗菌薬は、抗 MRSA 薬 (86.4%)、カルバペネム系薬 (93.2%) とこの 2 剤が大多数を占めた。また、「特定の感染徴候のある患者」に該当する患者としては、血液培養陽性患者 (83.1%) と最も多く、次いで、無菌検体からの陽性患者 (13.6%) が続いた。さらに、「特定の患者集団」に該当する患者として、最も多かったのは、好中球減少患者 (13.6%)、14 日以上長期使用例 (10.2%)、ICU 入室患者 (10.2%) という結果になった。AST 活動で支障を感じることにについての自由記載アンケートでは、マンパワー不足、薬剤師の活動時間の確保が困難、感染症医がいない、活動症例が多すぎて把握、他科への介入が難しい、感染症専門医がおらず、難治症例にタイムリーに介入できない、主治医の治療方針に対する意見の相違、連絡が取れないなどのコメントが多数寄せられた。

D. 考察

今回の追加アンケート調査より、加算 1 と加算 2 施設における感染対策のより詳細な実態が判明した。より大規模な加算 1 施設では、加算 2 施設に比較して、CRE と CPE を鑑別する傾向にあり、カルバペネマーゼ検出は mCIM 法、メタロ-βラクタマーゼ検査は、加算 1 施設では、カルバペネマーゼ鑑別ディスク plus 法が多く使用されていた。遺伝子検査を導入している施設は、加算 1 施設に限られており、加算 2 施設との検査体制に差があることが判明した。感染防止対策地域連携カンファランスについては、多くの加算 1 施設は、1~3 程度の加算 2 施設と連携しており、手指衛生、抗菌薬、薬剤耐性菌のサーベイランスは加算 1 施設でも同様に行われていた。さらに、加算 2 施設では加算 1 施設にコンサルトを行える体制を整えている施設が多く、ネットワーク構築の成果が認められている。

AST 活動状況については、加算 1 施設の約 8 割で AST 加算を取得しており、取得施設の 75%は看護師が専従職種であった。ただし、93%は薬剤師が専従になるべきと回答したており、薬剤師が不足していることが明らかであった。加算 2 施設では、加算の対象となっても半数が AST 加算はとれない、と回答し、その理由は専従スタッフを準

備できない。と回答されていた。さらに、加算を取得していない施設においては、専従職員を配置できない。とする回答が多く、薬剤師のみならず、他職種も、加算の有無にかかわらず、人員が不足していることが明らかとなった。今後のAST活動を推進する上で、計画的、戦略的に進める必要がある、と考えられる。また、ASTの対象薬剤は、カルバペネム系薬、抗MRAS薬が多く、血液培養陽性者や、長期使用者、好中球減少患者、ICU入室者を対象とした介入が多く行われており、ESBLやMRSA、CRE、CPEを意識した適正使用支援が行われていることが明らかになっている。

E. 結論

日本の感染対策地域連携加算を取得している医療施設における、カルバペネム系耐性菌の検出状況と方法、ネットワークと感染防止対策地域連携カンファランス、さらには、AST活動の実態が明らかになった。今後の薬剤耐性菌征圧のために、更なる改善を目指した方策が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

当該研究においては、なし。

2. 学会発表

- 1) 泉川公一. 第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会 / 第61回日本感染症学会中日本地方会学術集会 / 第66回日本化学療法学会西日本支部総会「多職種で取り組むAMR対策の現状と課題 ~長崎大学病院の取り組みを含めて~」2018年11月16日. 鹿児島.
- 2) 泉川公一. 第30回日本臨床微生物学会「AMR対策の動向と今後~成果指標は達成できるのか!?多職種連携や新しい武器の重要性~」, 「シンポジウム20 今、求められるCPE/CRE対策と実践 感染対策」2019年2月2日. 東京.
- 3) 泉川公一、賀来敬仁、森永芳智、大曲貴夫、山本善裕、三鴨廣繁、賀来満夫、大石和徳、柳原克紀. 第34回日本環境感染学会総会・神戸「感染防止対策加算を取得している医療施設における感染制御の実態調査」2019年2月22日. 神戸.

H. 知的財産権の出願・登録状況

多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況に関する追加アンケートのお願い

本アンケートは、平成 29 年に平成 29 年度新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業(平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金)により実施される「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」の一環として、皆様方のご施設における多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況についてアンケート調査を行った際に、ご回答をいただいたご施設を対象に、追加のアンケート調査のご協力をお願いするものであります。

前回のアンケート調査につきましては、ご協力を頂き、誠にありがとうございました。全国 248 のご施設(加算 1 施設 172 施設、加算 2 施設 76 施設)にご協力を頂きました。アンケート内容を解析した結果、後述のことが明らかとなりました。この結果は、本邦における医療機関の感染制御の実態を明らかとする内容となっていることが分かりました。

これらの結果をうけて、記名を頂いたご施設を対象とし、さらに、微生物検査の詳細、行政や地域ネットワークの連携の状況、抗菌薬適正使用支援チーム Antimicrobial Stewardship Team (AST)活動の実際などについて、追加のアンケート調査を行うこととなりました。日本の医療機関における感染制御の実態解明について、さらに詳しく明らかにすることにより、各地域や施設における感染対策実施の現状を把握し、今後の対策に役立てることができると考えております。

本アンケートでは施設名のご記入は任意です。また、本アンケートで得られた内容は、学会や論文、報告書などにおいて広く発表される予定ですが、施設名をご記入いただいた場合でも公表されることはありません。

本アンケートは上述の目的を達成する上で大変重要な調査と考えておりますが、もし何らかの理由で参加できない場合は、その旨を回答としてお送りいただければ幸いです。

集計などの都合上、ご提出していただく期限を 9 月末日とさせていただきますと思います。

ご多忙の中、大変恐縮ではありますが、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

ご提出期限：平成 30 年 9 月 30 日（日曜日）

（同封されている封筒をご使用の上、投函して下さい。）

研究者

柳原 克紀(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学分野)

大石 和徳(国立感染症研究所 感染症疫学センター)

賀来 満夫(東北大学大学院医学系研究科 総合感染症学分野)

三嶋 廣繁(愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学)

山本 善裕(富山大学大学院医学薬学研究部 感染予防医学講座)

泉川 公一(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野)

大曲 貴夫(国立研究開発法人 国立国際医療研究センター)

郵送先(問い合わせ先)

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金

「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」班 事務局

住所：〒852-8501 長崎市坂本1-7-1

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野 泉川公一

電話：095-819-7731

第1回アンケート調査結果の概略

日常的な微生物検査について

加算1施設では院内、加算2施設では外注で行われている率が高い。カルバペネマーゼ検出については、加算1施設では55.8%、加算2施設では19.7%の施設で行われている。

耐性菌サーベイランスについて

加算1施設では100%、加算2施設では77.6%の施設で行われている。

耐性菌検出時の隔離状況について

ESBLを除く耐性菌検出においては、比較的高い確率で、隔離が行われている。CPE、CREに関しては、MRSAやMDRPのように高い率で隔離されているわけではないが、加算1施設でより隔離が行われている。

耐性菌保有患者の隔離開始基準について

隔離状況について全体の7割近くの施設で、感染制御チームや感染症専門医が隔離や、隔離解除を決定して運用している。また、70%以上の施設でマニュアルが整備されている。

耐性菌保有患者の対策について

5~6割の施設で、耐性菌検出時は、検体の種類、保菌量、周囲の環境汚染のリスク、発症の有無を総合的に判断して接触予防策を講じている

耐性菌保有患者の隔離解除基準について

予防策解除のための培養検査は、連続3回、1週間に1回程度の検査で確認する施設が多く、加算1と2施設で大差はなかった

監視培養の実施について

アウトブレイクをきっかけに監視培養を始める加算1施設が多いが、加算2施設では実施されないケースが半分に及ぶ

抗菌薬の適正使用について

注射用抗菌薬は、届け出、あるいは許可制で使用する施設が多く、カルバペネム、抗 MRSA 薬の audit が高く、加算 1 施設での audit の率が高い。また、長期間の抗菌薬使用例において、介入のタイミングは 14 日間がもっとも多い

【微生物検査・カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出について】

Q5. 自施設でカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）とカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）を区別して報告していますか？

- 区別して報告している
- CREのみを報告している
- CPEのみを報告している
- CRE、CPEいずれも報告していない 終了です

上記 Q5 の設問で「報告している。」と回答していただいたご施設に対する質問です

Q6. CRE（CPEを含む）を陽性とする際の判断基準は何を使用されていますか？

- 感染症法に基づく判定基準
 - 上記以外
自施設における判定基準について、以下に記載ください(自由記載)
-

上記 Q5 の設問で CPE を報告しているご施設に対する質問です

Q7. CPE をどのように診断していますか？（複数回答可）

- カルバペネマーゼ検査を行っている（複数回答可）
行っている場合の方法について、以下のいずれかの方法で行っている
 - MHT 法
 - CIM 法
 - mCIM 法
 - CarbaNP
 - そのほか
行っている方法について、以下に記載ください
-

- メタロ-β-ラクタマーゼ検査を行っている（複数回答可）
行っている場合の方法について、以下のいずれかの方法で行っている

- () SMA 法
- () imCIM 法
- () シカベータ法
- () カルバペネマーゼ鑑別ディスク plus
- () そのほか

行っている方法について、以下に記載ください

- () 遺伝子検査を行っている

行っている場合の方法について、以下に記載ください

【行政や地域との連携、ネットワークについて、感染防止対策加算1を取得されている施設】

感染防止対策加算2を取得されている施設 次ページにお進みください

Q8. 感染防止対策地域連携カンファランスにおいて、いくつの加算2と連携していますか？

() 施設

Q9. 感染防止対策地域連携カンファランスでおこなっているサーベイランスをお答えください

(複数回答可)

() 手指衛生

() 抗菌薬

() SSI

() 薬剤耐性菌

() その他

(自由記載) _____

Q10. 独自の地域ネットワークを主導していますか？

() はい

() いいえ

Q11. 何らかの地域ネットワークに参加していますか？

() はい

() いいえ

【行政や地域との連携、ネットワークについて、感染防止対策加算2を取得されている施設】

Q12. 独自の地域ネットワークを主導していますか？

- はい
- いいえ

Q13. 何らかの地域ネットワークに参加していますか？

- はい
- いいえ

Q14. 感染防止対策地域連携カンファランスでおこなっているサーベイランスをお答えください

(複数回答可)

- 手指衛生
- 抗菌薬
- SSI
- 薬剤耐性菌
- その他

(自由記載) _____

Q15. 自施設で感染対策上、問題が出た際に、コンサルトを行う体制はできていますか？

- はい
- いいえ

Q16. 今後、AST 加算の対象になれば加算を取得しますか？

- はい
- いいえ

「いいえ」の場合、その理由は？ (自由記載)

【Antimicrobial steward ship team (AST)について、感染防止対策加算1を取得されている施設】

Q17. AST 加算を取得していますか？

() はい

() いいえ

「いいえ」の場合、取得しなかった理由は？

以下は、上記の Q17 で、「はい」とご回答頂いた施設への質問です。「いいえ」と答えられた施設は、ここで終了です。

Q18. AST 加算算定に届け出た専従職種は何ですか？

() 看護師

() 医師・歯科医師

() 薬剤師

() 臨床検査技師

Q19. AST の専従としてどの職種が適切と考えますか？

() 看護師

() 医師・歯科医師

() 薬剤師

() 臨床検査技師

Q20. AST の活動対象症例について、以下の加算要件の項目毎に教えて下さい

「特定の抗菌薬使用例」での対象抗菌薬（例：カルバペネム系薬）

()

「特定の感染徴候のある患者」に該当する患者（例：血培陽性例）

()

「特定の患者集団」に該当する患者（例：好中球減少例）

()

Q21. AST の活動で支障を感じていることがあれば記載ください

【その他】

Q22. その他、全体を通して何かありましたらご記入ください。

お疲れ様でした。ご協力、誠にありがとうございました。

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 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

研究分担者

山本 善裕（富山大学大学院・医学薬学研究部・教授）
泉川 公一（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）
大曲 貴夫（国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長）

研究協力者

賀来 敬仁（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）

研究要旨

抗菌薬の使用は選択圧や耐性誘導により耐性菌の増加に関連している。しかし、これについて複数施設で、また全国規模で系統的に調査された研究はいまだ少ない。そこで本研究では、耐性菌の分布に抗菌薬使用がどのように影響しているかを解析するため、国内5施設における2012年度から2016年度までの過去5年間における注射用抗菌薬使用量をAUD(Antimicrobial Use density)およびDOT(Days of therapy)を指標として、年度毎に耐性菌検出状況と抗菌薬使用量に関連性があるかについて統計学的解析を行った。

A. 研究目的

抗菌薬の使用は選択圧や耐性誘導により耐性菌の増加に関連しているが、系統的に調査された研究はいまだ少ない。そこで本研究では、耐性菌の分布に抗菌薬使用がどのように影響しているかを解析し、その因果関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2017 年度に収集・解析した国内 5 施設(愛知医科大学附属病院(900 床)、国立国際医療研究センター病院(781 床)、長崎大学病院(861 床)、東北大学病院(1225 床)、富山大学附属病院(612 床))における 2012 年度から 2016 年度までの過去

5年間の注射用抗菌薬のAUD

(Antimicrobial Use density)およびDOT(Days of therapy)、耐性菌検出の状況を用いて解析した。2012年度～2016年度の年度毎に薬剤耐性菌と抗菌薬使用量(AUDとDOT)の相関があるかについて、IBM SPSS Statistics V25を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報等は収集せず、抗菌薬使用量のみ収集するため、倫理面への配慮は必要ない。

C. 研究結果

緑膿菌におけるMDRP(表1)、大腸菌におけるESBLの割合(表2)、*Klebsiella pneumoniae*におけるESBLの割合(表3)、*K. oxytoca*におけるESBLの割合(表4)、*Proteus mirabilis*におけるESBLの割合(表5)、大腸菌・クレブシエラ属・*P. mirabilis*におけるESBLの割合(表6)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出数(表7)、*Staphylococcus aureus*におけるMRSAの割合(表8)と相関する因子については、年度毎に正の相関をする因子が異なっており、全体として抗菌薬使用量と特定の耐性菌の割合に相関関係は認められなかった。

D. 考察

昨年度実施した検討では、600床以上の大学病院相当の国内5施設での検討における注射用抗菌薬使用量および耐性菌の検出状況に関する特徴が明らかになった。そのデータでは、抗菌薬使用量が多い施設で薬剤耐性菌の検出が多い傾向にあった。

本年度は統計学的解析を行い、抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合に相関関係があるか年度毎に解析した。*K. pneumoniae*では、2012年度、2014年度、2015年度にキノロン系抗菌薬のDOTとESBLの割合に有意な正の相関が認められた。しかしながら、ESBL全体では2015年度に同様の正の相関を認めたのみであり、全体としては特定の抗菌薬の使用量と耐性菌の割合には相関は認めなかった。抗菌薬使用によって、一定の確率で薬剤耐性菌が出現することは*in vitro*や*in vivo*の検討で明らかとなっているが、出現した薬剤耐性菌が拡散していくまでは一定のタイムラグがあることが予想される。そのため、5年間の各年度毎の抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合の検討では、その相関関係を明らかにできない可能性がある。今後は、5年単位など長期間での抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合について統計学的検討を行うなど、他

の方法での検証が必要と考えられた。

当該研究においては、なし。

E. 結論

本研究では、抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合に明らかな相関関係はなかった。抗菌薬使用量が増えた場合に薬剤耐性菌が増加するまではタイムラグがある可能性もあるため、継続的に今回のような検討を行い長期間での影響があるか明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 川村 隆之、酒巻 一平、賀来 敬仁、泉川 公一、大曲 貴夫、三嶋 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀、山本 善裕。第88回日本感染症学会西日本地方会「全国5医療機関における抗菌薬使用実態および耐性菌検出状況に関する検討」。2018年11月17日。鹿児島。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 緑膿菌におけるMDRPの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
ペニシリン	AUD	正の相関	-	-	-	-
3 rd セフェム	AUD	正の相関	正の相関	-	-	-
3 rd セフェム	DOT	正の相関	-	-	-	-
4 th セフェム	AUD	正の相関	正の相関	-	-	-
アミノグリコシド	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
マクロライド	AUD	-	-	-	-	正の相関

表2. 大腸菌におけるESBLの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
カルバペネム	DOT	-	-	正の相関	-	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	-	-	正の相関

表3. *Klebsiella pneumoniae* における ESBL の割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
キノロン	AUD	正の相関	-	正の相関	-	-
キノロン	DOT	正の相関	-	正の相関	正の相関	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
抗MRSA薬	DOT	-	-	正の相関	正の相関	-

表4. *Klebsiella oxytocal* におけるESBLの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
ペニシリン	AUD	-	正の相関	-	正の相関	-
2 nd セフェム	DOT	-	-	負の相関	-	-
4 th セフェム	AUD	-	正の相関	-	正の相関	-
4 th セフェム	DOT	-	-	-	正の相関	-
マクロライド	AUD	-	負の相関	-	-	-
抗MRSA薬	DOT	-	正の相関	-	-	正の相関

表5. *Proteus mirabilis*におけるESBLの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
2 nd セフェム	AUD	-	正の相関	-	-	-
3 rd セフェム	DOT	正の相関	-	-	-	-
カルバペネム	AUD	正の相関	-	-	正の相関	-
マクロライド	AUD	-	正の相関	-	-	-
マクロライド	DOT	-	-	-	正の相関	-
キノロン	AUD	-	-	-	-	正の相関
アミノグリコシド	AUD	-	-	-	-	負の相関

表6. 大腸菌、クレブシエラ属、*P. mirabilis*におけるESBLの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
カルバペネム	DOT	-	-	正の相関	-	-
キノロン	AUD	-	-	-	正の相関	-
キノロン	DOT	-	-	-	正の相関	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	正の相関	-	正の相関

表7. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出数と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
ペニシリン	AUD	正の相関	負の相関	-	-	-
1 st セフェム	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
2 nd セフェム	DOT	負の相関	-	-	-	-
4 th セフェム	AUD	-	負の相関	-	-	-
キノロン	AUD	-	-	-	正の相関	-
キノロン	DOT	-	-	-	正の相関	-
アミノグリコシド	DOT	正の相関	負の相関	-	-	-

表8. *Staphylococcus aureus*におけるMRSAの割合と相関する因子

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
カルバペネム	AUD	-	-	-	-	負の相関
カルバペネム	DOT	-	正の相関	-	-	-
抗MRSA薬	AUD	-	正の相関	-	-	-
キノロン	AUD	正の相関	-	-	-	-
マクロライド	AUD	-	-	-	-	負の相関
マクロライド	DOT	-	-	-	正の相関	-

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
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

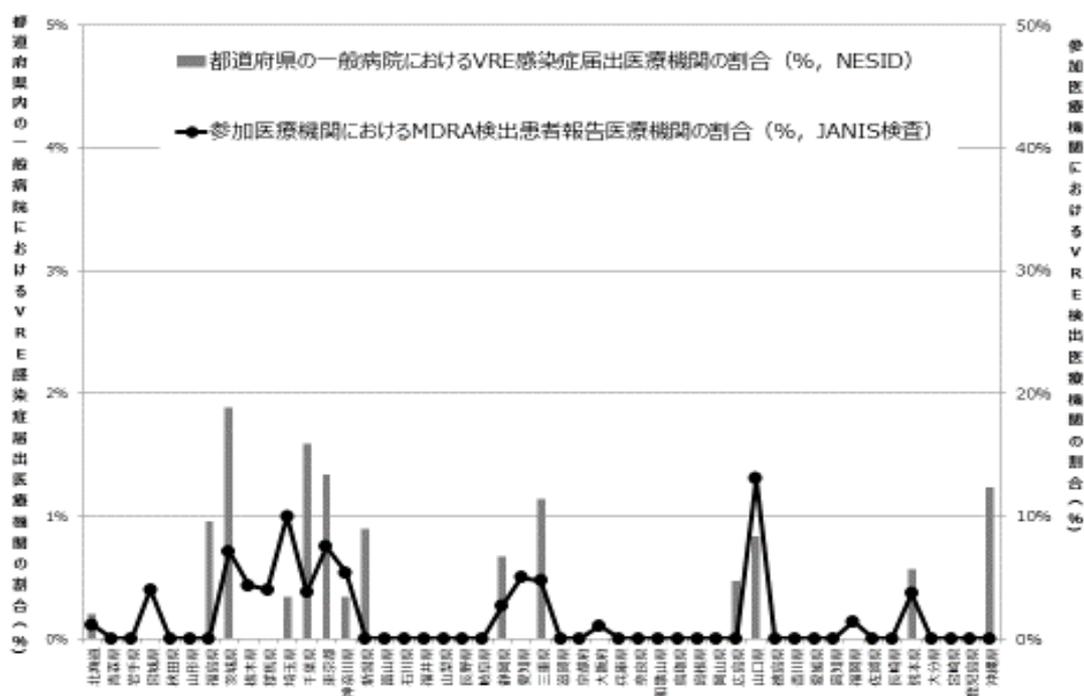
表 1 感染症発生動向調査と厚生労働省院内感染対策サーベイランスの概要

	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



III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
三鴨廣繁	ESBL、KPC、NDMなどのラクタマーゼ産生菌、今日の治療指針 私はこう治療している	福井次矢、高木誠、小室一成編集	今日の治療指針2018 私はこう治療している	医学書院	東京	2018	211-212
山岸由佳、 三鴨廣繁	MRSA感染症	門脇孝、小室一成、宮地良樹、感染症責任編集：三鴨廣繁	診療ガイドラインアップデート	メディカルレビュー社	大阪	2018	57-62

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, <u>Yanagihara K</u>	Detection of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae using the MALDI Biotyper Selective Testing of β -Lactamase (MBT STAR-BL) assay	J Microbiol Methods	160	154-6	2019
Yamakawa H, Kosai K, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Tsubouchi T, Kaneko Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, <u>Yanagihara K</u>	Molecular and epidemiological analysis of IMP-1 metallo- β -lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a tertiary care hospital in Japan	J Infect Chemother	25	240-6	2019
Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, <u>Yanagihara K</u>	Performance evaluation of the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- β -Lactamase (MBT STAR-BL) assay for the detection of IMP metallo- β -lactamase activity in Enterobacteriaceae	Diagn Microbiol Infect Dis	92	275-8	2018

Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Kitazaki T, Hasegawa H, Miyazaki T, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H, <u>Yanagihara K</u>	Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection	Journal of Infection and Chemotherapy	24	734-8	2018
Nishimura F, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Takeda K, Uno N, Kosai K, Hasegawa H, <u>Yanagihara K</u>	Plasmid-Mediated AmpC -Lactamase and Underestimation of Extended-Spectrum -Lactamase in Cefepime-Susceptible Elevated-Ceftazidime-MIC Enterobacteriaceae Isolates	Jpn J Infect Dis	71	281-5	2018
Kato H, Hagihara M, Murakami E, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Uno B, <u>Mikamo H</u>	Considerations about the Use of a Loading Dose of Daptomycin in a Neutropenic Murine Thigh Infection Model with Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Infection	Chemotherapy	63(1)	13-19	2018
Takata I, Yamagishi Y, <u>Mikamo H</u>	Association of the exoU genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	J Infect Chemother	24(1)	45-52	2018
Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, <u>Mikamo H</u>	The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan	J Infect Chemother	24(7)	505-509	2018

Sakanashi D, Miyazaki N, Kawamoto Y, Ohno T, Yamada A, Koita I, Miyajima S, Suematsu H, Hagihara M, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H	Effect of sodium mercaptoacetic acid on different antimicrobial disks in the sodium mercaptoacetic acid double disk synergy test for detection of IMP-1 metallo- -lactamase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates in Japan	J Infect Chemother	25(1)	75-77	2019
Takadama S, Yamagishi Y, Nakaminami H, Morishima T, Deie M, Mikamo H, Noguchi N	A case of acute septic arthritis of the hip joint caused by Panton-Valentine leukocidin-positive ST772 community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	J Infect Chemother	25(3)	212-214	2019
Kamata K, Tokuda Y, Gu Y, Ohmagari N, Yanagihara K.	Public knowledge and perception about antimicrobials and antimicrobial resistance in Japan: A national questionnaire survey in 2017.	PLoS One	13(11)	e0207017	2018
坂梨大輔、山岸由佳、川本柚香、宮崎成美、大野智子、山田敦子、小坂功、三鴨廣繁	愛知県で臨床分離されたカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌と meropenem 最小発育阻止濃度によるスクリーニングの検討	医学検査	67	294-298	2018
坂梨大輔、末松寛之、山岸由佳、三鴨廣繁	アウトブレイク時の保菌者検査-ESBL	臨床と微生物	45	383-388	2018
大曲 貴夫	地域における抗菌薬の適正使用	日本薬剤師会雑誌	70(9)	1125-1128	2018
大曲 貴夫	薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 日本の戦略	日本環境感染学会雑誌	34(1)	7-13	2019
大曲 貴夫	日本の AMR 対策アクションプランの目標と戦略	日本化学療法学会雑誌	66(5)	558 - 66	2018

平成31年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 柳原 克紀・ヤナギハラ カツノリ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆子



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 医療機関における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・センター長
(氏名・フリガナ) 大石 和徳 (オオイシ カズノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 3月 27日

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男 印



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 賀来 満夫 (カク ミツオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月12日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤 啓二



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 三嶋 廣繁 ・ ミカモ ヒロシゲ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

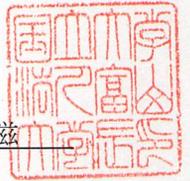
令和元年 5月22日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人富山大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人富山大学長

氏名 齋藤 滋



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学薬学研究部 感染予防医学講座 教授
- (氏名・フリガナ) 山本 善裕 (ヤマモト ヨシヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授

(氏名・フリガナ) 泉川 公一・イズミカワ コウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 国立国際医療研究センター
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 國土 典宏



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 国際感染症センター ・ センター長
 (氏名・フリガナ) 大曲 貴夫 ・ オオマガリ ノリオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する口にチェックを入れること。
 ・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。