

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

細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた
多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の
確立のための研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大毛 宏喜

令和2（2020）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な 院内耐性菌制御の確立のための研究 大毛 宏喜	1
---	---

II. 分担研究報告

1. 高齢者施設における薬剤耐性菌の保菌調査および感染症の予後に関する 研究 菅井 基行, 矢原 耕史 (資料 1) 保菌調査 (2020 年 5 月 1 日時点報告)	9 13
2. 分子疫学的情報を活用した薬剤耐性菌対策地域連携に関する研究 八木 哲也 (資料 2) Molecular epidemiological analysis and risk factors for Acquisition	15 19
3. 地域連携による薬剤耐性対策の標準化と有効性の評価 ～MRSA に注目して～ 飯沼 由嗣	29
4. 抗菌薬使用状況の解析に関する研究 村木 優一 (資料 3) Interrupted time-series analysis の解析手順	35 43
5. 高齢者介護施設における薬剤耐性菌保菌の実態と効果的な耐性菌制御 方法の検討 小椋 正道	57
5. 適正な抗菌薬選択のための Diagnostic Stewardship の工夫と標準化に 関する研究 清祐 麻紀子	63

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	65
---------------------	----

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）

令和元年度 総括研究報告書

細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の
確立のための研究

研究代表者 大毛 宏喜 広島大学病院 感染症科 教授

研究要旨

薬剤耐性菌対策は、AMR アクションプランなど様々な施策により効果が得られており、今後は感染防止対策加算を算定していない比較的小規模の医療機関や、高齢者施設に対策を拡げていく必要がある。そこで必要なのは、耐性菌の広がりを単なる分離菌の評価だけでなく菌株の基礎的な解析に基づいて評価することである。加えて検査体制の整っていない医療機関や施設での検査の標準化、検査結果の根拠に基づいた抗菌薬適正使用と介入後の評価、具体的な院内感染対策など多岐に渡るステップを要する。

本研究班では基礎研究者、臨床医、薬剤師、看護師、臨床検査技師が研究を分担することで、厚みのある政策提言を目指している。本年度は高齢者施設で7割を超えるESBL産生菌の保菌状況が明らかになるなど、この領域の問題の大きさを知ることが出来た。

また今後の対策に必要な財源の規模を明らかにしていく上で、耐性菌保菌者のその後の感染症発症率等の観察を開始した。医療経済的な評価により、加算等の政策立案に資する提言の作成を目指している。

抗菌薬適正使用では二次医療圏の抗菌薬使用状況というこれまでにないきめ細かい地域レベルでの評価を行った結果、小児および生産年齢での使用状況に地域差があることが明らかになった。抗菌薬使用量予測式の構築やアウトカム評価の可視化を実現できた。

研究分担者

菅井 基行	国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター センター長
八木 哲也	名古屋大学大学院 医学系研究科 臨床感染統御学 教授
矢原 耕史	国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 第二室 室長
飯沼 由嗣	金沢医科大学 医学部 臨床感染症学 教授
村木 優一	京都薬科大学 薬学部 臨床薬剤疫学分野 教授
小椋 正道	東海大学 医学部 看護学科 准教授
清祐 麻紀子	九州大学病院 検査部 副臨床検査技師長

A. 研究目的

我が国の薬剤耐性菌対策は、1990年前後のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下、MRSA)の院内感染が社会問題になって以降、矢継ぎ早の政策により長足の進歩を遂げた。特に感染防止対策加算を算定する医療機関においては、専門家の育成・院内のマニュアルの策定・研修会等による感染対策のレベル向上と標準化が達成されつつある。さらに近年の地域連携加算の仕組みにより、自施設のみならず他の医療機関と連携して地域で感染対策を行う機運が高まってきた。

その中で依然感染対策が進んだとは言えない領域が残っている。感染防止対策加算の算定要件を満たしていない比較的小規模な医療機関や、高齢者施設に代表される社会福祉施設である。これらの医療機関では耐性菌のアウトブレイクが起きているとの報告が散見されるものの、その実態は明らかでない。同一医療圏ではこれらの施設を含めて患者の行き来があり、水面下での耐性菌アウトブレイクは医療圏全体の課題である。

しかし院内感染対策の専門家が不在で、培養検査も積極的に行われることなく、しかも感染対策に割く財源に乏しいこれらの施設では、対策を取らない限り今後も耐性菌の拡大が避けられない。そこで本研究では、従来明らかにされなかった領域での耐性菌の広がりや影響を調査することで、今後の施策の立案に寄与する提言を行うことを目的とした。

特に基礎研究者と臨床の多職種連携を特徴とする本研究班は、その特性を生かしてデータに基づいた根拠のある効率的な薬剤耐性対策を提言することを目的としている。ただし活用可能な医療資源が限られている現場が研究対象であることから、そのような医療環境でも実現可能な感染対策施策の立案に資する提言を行うことが肝要と考えている。

B. 研究方法

1) 高齢者施設における耐性菌保有状況とその影響の調査(大毛, 菅井, 矢原, 小椋)

A) 広島県内で研究参加への同意が得られた高齢者施設 8 施設中、5 施設で入所者より検体採取を行った。検体は口腔内ぬぐい液および便とし、ESBL 産生菌選択培地、カルバペネム耐性菌選択培地、ブドウ球菌選択 110 番培地、CandidaGE 培地に撒き、得られたコロニーの菌種同定、耐性遺伝子プレスクリーニングを行った。

B) 特別養護老人ホーム 4 施設の入所者を対象に、鼻腔および咽頭のぬぐい液を培養し、MALDI バイオタイパーおよびマイクロスキャンで同定を行うとともに、利用者の属性により保菌リスク因子の解析を行った。

C) 耐性菌保菌の影響評価として、高齢者医療施設において同意が得られた入所者を対象に、耐性菌の保菌群と非保菌群とで各種パラメータの比較と観察を行った。

2) 地域連携施設におけるカルバペネマーゼ産生菌のプラスミド解析(八木)

2014 年から 2017 年の間に地域連携で収集されたカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae*15 株について MinION, そして MiSeq を用いて NGS 解析を行い、それぞれが持つプラスミドを解析すると共に、Multi Locus Sequence Typing (MLST)を行った。また名大病院を含む 3 施設からカルバペネム耐性でありながらその他の β ラクタム系薬に感受性のある *Enterobacter* 属について耐性機序の検討を行った。

3) 高病原性 MRSA クローンの流行状況調査 (飯沼)

北陸耐性菌サーベイランス研究会収集株および金沢医科大学病院での分離株を対象に、黄色ブドウ球菌の病原因子を特異的 PCR で確認し、臨床的な重症度との関連を検討した。

4) 二次医療圏での抗菌薬使用状況 (村木)

広島県の二次医療圏における抗菌薬使用状況の把握を田辺班で入手したナショナルデータベースにおける二次医療圏の集計表情報を使用して評価した。さらに厚生労働省より公表されている平成 29 年度の DPC データを用いて、カルバペネム系薬の標準化/予測使用モデルの構築を行った。

5) 医療機関および検査センターにおける検査体制の評価 (清祐)

微生物検査における業務フローについて、施設や検査センターの現状調査を行い、課題を明らかにするためのアンケートおよび報告書の改修を行った。

(倫理面への配慮)

以上の全ての検討において、研究対象医療機関および附属する医療施設でそれぞれ倫理委員会での倫理審査を受けた。1 医療機関と附属する 2 医療施設、別の医療機関に附属する 3 医療施設では広島大学で、4 つの特別養護老人ホームの検体採取においては東海大学医学部附属病院の臨床研究審査委員会にて、地域医療連携施設での分離耐性菌のプラスミド解析は名大病院での倫理審査の承認を得た。検体採取を行う研究では、全例インフォームドコンセントおよびインフォームドアセントを経て同意を得た。抗菌薬使用状況の研究においては直接患者情報を取り扱うものではないため、データの匿名化を図った上で、団体および個人の不利益に十分配慮した。

C. 研究成果

1) 高齢者施設における耐性菌保有状況とその影響の調査 (大毛, 菅井, 矢原, 小椋)

新型コロナウイルス感染症の流行により、検体採取の延期を申し入れられた施設が複数あったため、採取可能な施設で研究を実施した。

介護福祉施設 3 施設の ESBL 産生菌保菌率は、口腔検体を対象とすると 21.1%、介護保険施設 2 施設では 24.4%に達していた。さらにこれらの施設での便中 ESBL 産生菌の保菌率は、それぞれ 71.6%と 59.6%であり、高率に耐性菌を保菌していることが明らかになった。菌種で最も多かったのは大腸菌で、広島大学病院で大腸菌に占める ESBL 産生菌の割合は 20%程度であるのに対し、介護保険施設で便中から分離された大腸菌に占める ESBL 産生菌の割合は 90%超であった。

高齢者施設入所中で耐性菌保菌群と非保菌群とを比較した研究は、現在観察期間中であり、今後解析を行う予定である。

2) 地域連携施設におけるカルバペネマーゼ産生菌のプラスミド解析 (八木)

調査を行った 3 施設では、IMI-9 産生の *Enterobacter* 属の広がりを認めた。また肺炎桿菌のカルバペネマーゼは、IMP-1 型が多くを占め、一部 IMP-6 が検出された。IMP-6 には IncN プラスミド上に遺伝子がコードされている特徴を明らかにできた。

IMP-1 型産生株は複数の施設で同一の MLST 株が検出されていることから、クロールな広がりが示唆された。また異なる MLST 株で共通した Inc 型のプラスミドが見られており、プラスミドを介した広がりも考えられた。

3) 高病原性 MRSA クローンの流行状況調査 (飯沼)

市中発症皮膚軟部組織感染症由来の MRSA を収集した結果、高病原性因子産生株の著明な増加と、海外の市中型 MRSA で分離される毒

素である Panton Valentine Leukocidin (PVL) 産生株の増加傾向が明らかとなった。また血液培養陽性例を検討した結果、これら高病原性因子産生株は院内のみならず市中での主要なクローンであることが明らかとなった。

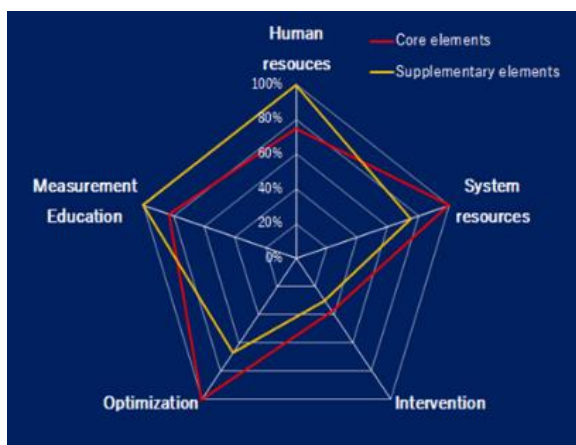
4) 二次医療圏での抗菌薬使用状況 (村木)

広島県の二次医療圏における 2013 年から 2016 年までの経口抗菌薬の使用状況を見ると、抗菌薬使用の増減幅は入院よりも外来で顕著であった。この傾向は高齢者においては医療圏に関係なく同様であったのに対し、小児や生産年齢人口では医療圏による差を認めた。

3,460 施設の抗菌薬使用データに基づく重回帰分析の結果、以下のカルバペネム系薬の予測式を構築することが出来た。

「カルバペネム DDDs/1000patient-days = $2.32 \times \text{許可病床数} + -4.89 \times \text{療養病床の比率} + 2.22 \times \text{標準病院群} + 0.08 \times \text{MDC2} + 0.07 \times \text{MDC3} + 0.22 \times \text{MDC4} + 0.09 \times \text{MDC5} + 0.07 \times \text{MDC6} + 0.09 \times \text{MDC11} + 0.58 \times \text{MDC13}$ 」

今後の介入により抗菌薬適正使用がどの程度達成されたかを各施設で評価可能になるように、以下のようなレーダーチャートが自動的に作成されるファイルを作成した。



さらに抗菌薬使用状況の評価・解析を行う際の Q&A をまとめた。

5) 医療機関および検査センターにおける検査体制の評価 (清祐)

施設や検査センターによって検査内容と方法、さらには報告体制まで様々であることが明らかになった。耐性菌検出とそれに基づいた抗菌薬適正使用につなげるために、体制の標準化が必要であることが明確になった。

D. 考察

本研究の基礎データとなる高齢者施設での耐性菌保菌率は驚きの結果であった。介護福祉施設入所者の便中 ESBL 産生菌保菌率が 7 割を超えていたことは、今後の薬剤耐性菌対策に大きな影響を及ぼすと考えられる。従来から高齢者施設での耐性菌の広がり示唆されていたものの、実際の保菌率は予想を上回るものであった。本研究班では引き続き、未調査の施設での検体採取を行い、広島と神奈川県の両地域において耐性菌の保菌状況を明らかにしていく。

次に耐性菌の広がりが明らかになれば、その経路の遮断策を立てる必要がある。感染防止対策加算算定医療機関と異なり、専門家の存在・教育システム・設備・医療材料のディスプレイ化など様々な課題がある。いずれも一定の財源を要する点が問題となる。このため本研究班では、高齢者施設で耐性菌を保菌する入所者と非保菌の入所者で、どのような違いがあるかを明らかにすることを目的の一つとした。

そこで広島県内の DPC 病院で、高齢者施設を敷地内に有する医療機関をリストアップし、研究への協力を依頼した。高齢者施設の入所者を耐性菌保菌群と非保菌群に分け、一定期間追跡すれば、期間中に感染症の併発があった場合併設の医療機関で治療を受ける。その他のパラメータを加えて両群間の違いを医療経済的な面などで比較すれば、高齢者施設での耐性菌対策にどの程度の財源を割くことが可能かを提言することができると思う。

耐性菌として対象とすべきは、ESBL 産生菌やカルバペネム分解酵素産生菌のような腸内細菌科細菌に加えて、MRSA が重要である。比較的規模の大きい医療機関では、耐性菌対策の進歩により、黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合が年々低下傾向にある。しかし近年の市中型 MRSA の登場により、MRSA を再び耐性菌対策の重要な対象に加えざるをえなくなりつつある。

特に高病原性因子を産生する市中型 MRSA は、現在我が国で広がっている比較的小となし性格を持つ MRSA と異なり、皮膚軟部組織に強い炎症を来す特徴を有する。今回地域レベルでこのような性格を持った MRSA が広く分離されたことは、今後の経年的なサーベイランスの重要性を示唆する研究結果と解釈できる。引き続き本研究班で経年的な変化を評価していきたい。

ESBL 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌は、伝達メカニズムの把握無しに感染対策を取るのが困難である。今回耐性腸内細菌科細菌のプラスミド解析により、プラスミド性の伝達のみならず、染色体性の耐性メカニズムも一定の広がりを見せていることが明らかになった。この研究結果は、本研究班の特徴である、基礎研究者・臨床医・看護師・薬剤師・臨床検査技師の 5 職種による班組織である強みを生かした基礎的な耐性菌の解析によるものと考えている。高齢者施設の分離菌や市中型 MRSA とともに、耐性菌の詳細な解析に基づき、厚みのある対策の立案を目指したい。

耐性菌対策の柱の一つは抗菌薬適正使用である。しかし比較的規模の大きい医療機関における抗菌薬の使用は注射が多くを占め、AMR 対策で鍵を握る内服抗菌薬の適正化には手が届きにくいという課題があった。本研究班では二次医療圏における抗菌薬の使用状況を評価することで、よりきめ細かい地域レベルの使用の適正化につなげることを目的とした。その結

果、高齢者に対する使用状況に地域差はない一方で、小児や生産年齢における使用状況に地域差を認めた。これらの年齢層においては適正化が可能な余地が大きいと考えられる。今後の研究により、その相違が何に起因するのか、どうすれば適正化が可能なのかを明らかにしていきたい。

そして抗菌薬適正使用の介入を行った次の段階として、充実度の評価が不可欠となる。レーダーチャートを活用した充実度の可視化はその一つの案である。自施設のデータをもとに、自動的にレーダーチャートが作成可能なファイルを提案した。さらに活用に必要な Q&A も作成するなど、きめ細かい適正使用の推進を目指している。

AMR 対策における多職種連携の要と言える検査については、調査の結果施設間でフローに大きな差があることが明らかになりつつある。今後調査結果の詳細な分析を行っていく予定である。

抗菌薬適正使用の根拠となるのが微生物検査である。適切な検体を適切なタイミングと手法で採取・提出し、正しい標準化された検査法で評価を行った上で、得られた結果を現場に理解しやすい形でレポートする、と検査の過程は複数のハードルを有する。いずれかのステップが適切さを欠けば、得られる結果は信頼性が乏しくなり、誤った抗菌薬の使用につながりかねない。

しかし施設間や検査センター間でフローに差があるということは、その結果の解釈は単一ではない可能性がある。Diagnostic Stewardship という概念は、これらの標準化を目指すもので、WHO が提唱した。我が国では規模の大きい医療機関では一定の理解が得られているものの、小規模医療機関では周知されていない。主に検査を外部機関に委託している規模の小さい医療機関では、この点を踏まえて初めて抗菌薬適正使用や院内感染対策が可能

になる。本研究班では検査の標準化に向けたツールを作成し、提言に盛り込みたいと考えている。

E. 結論

本年度は高齢者施設における耐性菌の広がりや、MRSA の市中での拡大傾向を明らかにできた。また耐性菌の拡大が染色体性やプラスミド性など多彩であることも明らかになった。これらの基礎的なデータは次年度以降の具体的な対策の立案に重要な情報となる。さらに抗菌薬使用状況の地域的な特徴や適正使用に不可欠な微生物検査の標準化のための課題も浮き彫りにできた。また継続して観察を行っている高齢者施設での耐性菌保菌者と非保菌者の比較検討は次年度以降重要な知見をもたらすと期待できる。本研究班の多職種連携という特色を生かし、次年度の成果につなげたい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maeda M, Muraki Y, Anno Y, Sawa A, Kusama Y, Ishikane M, Ohmagari N, Ohge H. Development of the predicted and standardized carbapenem usage metric: Analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination payment system data. *J Infect Chemother*. 26(6); 633-5; 2020.
- 2) Kitagawa H, Tadera K, Hara T, Kashiyama S, Mori M, Ohge H. Efficacy of pulsed xenon ultraviolet disinfection of multidrug-resistant bacteria and *Clostridioides difficile* spores. *Infect Dis Health*, S2468-0451(20); 30009-2; 2020. Online ahead

of print.

- 3) Kitano H, Shigemoto N, Koba Y, Hara T, Seiya K, Omori K, Shigemura K, Teishima J, Fujisawa M, Matsubara A, Ohge H. Indwelling catheterization, renal stones, and hydronephrosis are risk factors for symptomatic *Staphylococcus aureus*-related urinary tract infection. *World J Urol*, 2020. Online ahead of print.
- 4) Nishi H, Hosomi N, Ohta K, Aoki S, Nakamori M, Nezu T, Shigeishi H, Shintani T, Obayashi T, Ishikawa K, Kinoshita N, Shiga Y, Sugiyama M, Ohge H, et al. Serum immunoglobulin G antibody titer to *Fusobacterium nucleatum* is associated with unfavorable outcome after stroke. *Clin Exp Immunol*, 200(3):302-309, 2020.
- 5) Le MN, Kayama S, Yoshikawa M, Hara T, Kashiyama S, Hisatsune J, Tsuruda K, Onodera M, Ohge H, et al. Oral colonisation by antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among long-term care facility residents: prevalence, risk factors, and molecular epidemiology. *Antimicrob Resist Infect Control*, 9(1):45, 2020.
- 6) Aziz F, Hisatsune J, Yu L, Kajimura J, Sato'o Y, Ono HK, Masuda K, Yamaoka M, Salasia SIO, Nakane A, Ohge H, et al. *Staphylococcus aureus* Isolated from Skin from Atopic-Dermatitis Patients Produces Staphylococcal Enterotoxin Y, Which Predominantly Induces T-Cell Receptor V α -Specific Expansion of T Cells. *Infect Immun*, 88(2); e00360-19. 2020.
- 7) Kitagawa H, Mori M, Kashiyama S,

- Sasabe Y, Ukon K, Shimokawa N, Shime N, Ohge H. Effect of pulsed xenon ultraviolet disinfection on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination of high-touch surfaces in a Japanese hospital. *Am J Infect Control*, 48(2);139-142, 2020.
- 8) Kitagawa H, Ohge H, et al. *Aeromonas dhakensis* is not a rare cause of *Aeromonas* bacteremia in Hiroshima, Japan. *J Infect Chemother*, 26(2);316-320, 2020.
- 9) Kitagawa H, Ohge H, et al. Low incidence of *Staphylococcus argenteus* bacteremia in Hiroshima, Japan. *J Infect Chemother*, 26(1);140-143, 2020.
- 10) Kitano H, Teishima J, Shigemura K, Ohge H, et al. Current status of countermeasures for infectious diseases and resistant microbes in the field of urology. *Int J Urol*, 26(12);1090-1098, 2019.
2. 学会発表
- 1) 森 美菜子, 北川 浩樹, 樫山 誠也, 右近 清子, 佐々邊 やよい, 下川 直美, 吉松 由香里, 久保 有子, 大毛 宏喜. 紫外線照射装置による環境消毒の院内感染予防効果. 第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会, 2020 年 2 月, 神奈川県横浜市.
- 2) 吉川 峰加, 鹿山 鎮男, 荒井 千夏, 津賀 一弘, 大毛 宏喜, 菅井 基行. 広島県内のある介護療養病床における口腔内薬剤耐性菌の保菌調査. 第 35 回日本環境感染学会総会・学術集会, 2020 年 2 月, 神奈川県横浜市.
- 3) 原 稔典, 鈴木 広道, 大柳 忠智, 上村 佳一, 宇敷 明人, 川端 直樹, 後藤 美紀, 飛田 征男, 樫山 誠也, 國島 広之, 大毛 宏喜. 多施設性能評価試験: 糞便検体中の *Clostridioides difficile* 毒素遺伝子検出. 第 31 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2020 年 2 月, 石川県金沢市.
- 4) 木場 由美子, 繁本 憲文, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 原 稔典, 奥村 由美子, 樫山 誠也, 大森 慶太郎, 北野 弘之, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. カルバペネーゼ遺伝子 (*cfiA*) を保有する血液由来 *Bacteroides fragilis* の薬剤感受性と抗菌薬選択. 第 31 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2020 年 1 月, 石川県金沢市.
- 5) 池田 光泰, 鹿山 鎮男, 久恒 順三, 于連升, 田寺 加代子, 原 稔典, 樫山 誠也, 荒井 千夏, 小松澤 均, 菅井 基行, 大毛 宏喜. 中国地区で検出されたカルバペネム耐性大腸菌の分子疫学解析. 第 31 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2020 年 1 月, 石川県金沢市.
- 6) 池田 光泰, 桑原 隆一, 荒井 千夏, 于連升, 久恒 順三, 鹿山 鎮男, 小松澤 均, 菅井 基行, 大毛 宏喜. 広島県における ESBL 酸性菌と CRE 検出の年次推移 (2008-2018). 第 67 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2019 年 11 月, 静岡県浜松市.
- 7) Kitagawa H, Hisatsune J, Ohge H, Sugai M. The Changing Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Causing Bacteremia in Hiroshima, Japan During 2008-2017. *ID Week 2019*, 2019.10, Washington, DC.
- 8) 北川 浩樹, 大毛 宏喜, 久恒 順三, 菅井 基行. 広島大学病院における血液培養由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の臨床学的変化. 第 64 回日本ブドウ球菌研究会, 2019 年 8 月, 長崎県佐世保市.
- 9) Fatkhanuddin Aziz, Hisatsune J, Kajimura J, Liansheng Yu, Sato'o Y,

Ono H, Nakane A, Yamaoka M, Kusunoki Y, Komatsuzawa H, Ohge H, Sugai M. TCR sequencing facilitates the characterization of human T-cells activation manner following staphylococcal superantigen stimulation., 2019 年 8 月, 長崎県佐世保市.

- 10) 増田 加奈子, 久垣 順三, 大毛 宏喜, 菅井 基行. 皮膚感染症由来オキサシリン感受性 mecA 陽性黄色ブドウ球菌の解析. 第 67 回日本化学療法学会総会, 2019 年 5 月, 東京都.
- 11) 北野 弘之, 繁本 憲文, 梶原 俊毅, 久保有子, 田寺 加代子, 原 稔典, 長岡 里枝, 木場 由美子, 樫山 誠也, 小野寺 一, 大毛 宏喜. グラム陽性連鎖球菌の菌血症における抗菌投与期間の比較検討. 第 67 回日本化学療法学会総会, 2019 年 5 月, 東京都.
- 12) 田寺 加代子, 板井 純治, 木場 由美子, 長岡 里枝, 原 稔典, 樫山 誠也, 小野寺 一, 京 道人, 横崎 典哉, 志馬 伸朗, 大毛 宏喜. 血液培養陽性例に対する迅速診断機器の抗菌薬選択への影響. 第 67 回日本化学療法学会総会, 2019 年 5 月, 東京都.
- 13) 北川 浩樹, 大毛 宏喜, 原 稔典, 樫山 誠也, 久恒 順三, 鹿山 鎮男, 菅井 基行. *A. dhakensis* を含めた *Aeromonas* 菌血症の臨床像の比較. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019 年 4 月, 愛知県名古屋市.
- 14) 大毛 宏喜, 有瀬 和美, 泉川 公一, 上地 幸平, 内山 正子, 浦上 宗治, 清祐 麻紀子, 潮平 英郎, 竹村 美和, 丹波 隆, 村上 啓雄. 医育期間における AMR 活動の検証—国公立大学の現状. 第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019 年

4 月, 愛知県名古屋市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

高齢者施設における薬剤耐性菌の保菌調査および感染症の予後に関する研究

研究分担者 菅井 基行 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター センター長
矢原 耕史 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第二室 室長
研究協力者 小松澤 均 広島大学大学院 医系科学研究科 細菌学 教授
太田 耕司 広島大学大学院 医系科学研究科 教授
吉川 峰加 広島大学大学院 医系科学研究科 准教授
鹿山 鎮男 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第三室
久恒 順三 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第五室
于 連升 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第三室
梶原 俊毅 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第二室
春田 梓 広島大学大学院 医系科学研究科
Le Nguyen Tra Mi 広島大学大学院 医系科学研究科
沓野 祥子 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第五室

研究要旨

高齢者施設における耐性菌保菌状況の調査，耐性菌感染症の発症予後因子の解析を行うために，すべての施設において前向き研究のための倫理審査を終了し，介護福祉施設 3 施設，介護保健施設 2 施設の同意取得が得られた入所者に対し，口腔検体，便検体について保菌調査を実施した．耐性菌感染症の発症予後因子の解析については上記 5 施設について，保菌群，非保菌群共に観察を開始した．

A. 研究目的

薬剤耐性（AMR）は国際的な公衆衛生上の重要課題として認識されている．2015年 WHO 総会 World Health Assembly で AMR に関するグローバル・アクション・プランが採択され，2 年以内に各国にアクションプランを策定するように求められた．わが国では 2016 年に AMR 対策アクションプラン(NAP)2016-2020 が策定された．わが国の NAP は①普及啓発・教育，②動向調査・監視，③感染予防・管理，④抗微生物剤の適正使用，⑤研究開発，⑥国際協力の 6 つの柱を有している．薬剤耐性菌の動向調査では主に急性期病院を中心とした比較的大きな病院を対象としたサーベイランスが

国・大学や研究機関等で実施されており，薬剤耐性菌の動向についてその実態が明らかにされつつある．一方，我が国の医療施設の約 7 割を占める小規模病院や高齢者医療施設に関してはその実態は明らかにされておらず，ブラックボックスとなっている．また 2018 年度までの八木班による研究により，これらの施設での AMR 対策における人材育成やコストが課題として浮き彫りにされてきた．

我が国の高齢者施設はその機能により介護保健施設，介護福祉施設，介護療養型医療施設，介護医療院に分類される．本研究では広島県を研究フィールドとし，地域の高齢者医療施設群をモデルとして①機能分類に基づいた高齢者

施設における耐性菌保菌状況の調査を行い
②耐性菌感染症の発症予後因子を解析し、耐性菌保菌が感染症発症の危険因子となるか、患者死亡・入院期間延長の因子となるか、耐性菌感染症が患者予後に影響するか、耐性菌の耐性機構により予後が影響を受けるかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

①高齢者施設における耐性菌保菌状況の調査
各施設における入所者からの検体採取（口腔検体、便検体）の同意を取ったのち、それぞれの検体を採取した。採取検体を ESBL 産生菌選択培地、カルバペネム耐性菌選択培地、ブドウ球菌選択 110 番培地（口腔検体）、CandidaGE 培地に撒き（口腔検体）、得られたコロニーから単一コロニーを得たのち、前二者については菌種同定、ESBL、カルバペネマーゼ遺伝子のプレスクリーニングを行った。ブドウ球菌については *mecA* 検出による MRSA の同定を行った。

②高齢者医療施設 5 施設において同意取得が得られた入所者に対し、保菌群、非保菌群共に以下の項目（年齢、性別、構音障害、嚥下障害、自身での歯磨き可否、義歯装着の有無、日常生活動作、基礎疾患、既往歴、入所前の状況、医療機関受診歴、抗菌薬投与歴、制酸剤投与歴、胃瘻腸瘻使用有無、中心静脈カテーテル使用有無）について、観察を行った。

（倫理面への配慮）

研究対象機関として 5 つの病院とそれらに附属する 8 医療施設に関して、保菌調査及び予後調査に関する倫理審査を受けている。4 つの医療機関及びそれらに附属する医療施設においては各医療機関において倫理委員会の審査を受け、承認を得ている。残り 1 医療機関とそれに附属する 2 医療施設、別施設に附属する 3 医療施設においては広島大学において倫理委

員会の承認を得た。本研究は検体採取と臨床情報の取得を伴う前向き研究のため、全例においてインフォームドコンセント及びインフォームドアセントを得て同意が得られた方を対象に研究を行うこととしている。

C. 研究成果

① 高齢者施設における耐性菌保菌状況の調査
介護福祉施設 3 施設、介護保健施設 2 施設の同意取得が得られた入所者に対し、保菌調査を実施した。

口腔検体中、保菌調査を実施した入所者のうち ESBL、CRE を選択する培地に増殖を確認した陽性率（AMR-GNR 率）は介護福祉施設で 21.1%（施設ごとでは 9.5-26%）であるのに対し、介護保健施設では 24.4%（施設ごとでは 18.8-38.5%）であった。一方、便検体では AMR-GNR 率は介護福祉施設で 71.6%（施設ごとでは 52.4-78%）であったのに対し、介護保健施設では 23.1-28.1%であった。また全ての施設で保菌調査を実施した入所者のうち便中に ESBL 産生 *E. coli* を保有していた割合は 59.6%（施設ごとでは 14-61%）であった。

口腔検体の AMR-GNR 検体 69 株のうち最も多くを占めた菌種は *Pseudomonas* (23)、*Acinetobacter*(20) 属で、*E.coli* は 3 株であった。*E. coli* 3 株は全例 ESBL 産生菌で全て、介護保健施設検体であった。黄色ブドウ球菌は入所者の 14.3-50%から分離され、MRSA は 6.3-28.0%から分離された。口腔検体からの *Candida* の陽性率は介護福祉施設では 71.6%（施設ごとでは 66.0-78.9%）であるのに対し、介護保健施設では 73.3%（施設ごとでは 65.6-92.3%）であった。最も多く占めた菌種は *C. albicans* (90) であった。

便検体の AMR-GNR 検体 109 株のうち最も多くを占めた菌種は *E. coli* (109) であった。陽性コロニーに占める ESBL 陽性コロニーの比率は介護保健施設では 27-67%であるのに対し、

介護保健施設では 32-33%であった。 *E. coli* に占める ESBL 産生 *E. coli* の割合は 94.4-100%であった。

(諸データについては現在、まだ一部の解析が終了しておらず、暫定値として提示した)

② 耐性菌感染症の発症予後因子の解析

すべての施設において前向き研究のための倫理審査を終了し、介護保健施設については 2 施設、介護福祉施設については 3 施設の同意取得が得られた入所者に対し、保菌群、非保菌群共に現在、観察期間中である。またさらに 1 施設については事前説明を終了した。

D. 考察

高齢者施設における耐性菌保菌状況の調査は現在までに介護福祉施設 3 施設、介護保健施設 2 施設について同意取得が得られた入所者に対し、口腔検体、便検体の採取を行い、それぞれ ESBL/CRE 選択培地を用いたスクリーニング、口腔検体についてはさらに黄色ブドウ球菌、*Candida* 選択培地を用いたスクリーニングを実施した。途中経過のデータからは高齢者施設の機能分類により入所者の耐性菌保有率に差が認められた。また頻度は低い介護福祉施設入所者の口腔から ESBL 産生 *E. coli* が検出された。便検体の解析からは高齢者施設入所者の腸管に ESBL 産生 *E. coli* が常在する割合は 14-61%と施設によって差があることが示唆された。

現在、新型コロナウイルス感染症の国内発生事例が問題となったことに伴い、残りの高齢者施設 2 施設での事前説明、ならびに検体採取を中断している。今後、状況が改善されたのちに順次事前説明を再開し、観察期間に入るとともに検体採取を再開し、さらなる検体データの解析を実施する予定である。

E. 結論

高齢者施設における耐性菌保菌状況の調査は現在までに介護福祉施設 3 施設、介護保健施設 2 施設について同意取得が得られた入所者に対し、口腔検体、便検体の採取を行い、それぞれ ESBL/CRE 選択培地を用いたスクリーニング、口腔検体についてはさらに黄色ブドウ球菌、*Candida* 選択培地を用いたスクリーニングを実施した。耐性菌感染症の発症予後因子を解析については上記、5 施設では観察期間に入っている。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分子疫学的情報を活用した薬剤耐性菌対策地域連携に関する研究

研究分担者 八木 哲也 名古屋大学大学院 医学系研究科 臨床感染統御学 教授

研究要旨

愛知県で行っている感染制御の地域連携ネットワークにおいて2014-2017年に収集された、カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 株 15 株とユニークなカルバペネム耐性を示す *E. cloacae complex* 株 4 株を用い、その耐性因子の同定、MLST による分子疫学解析、NGS 法によるプラスミド解析を行った。前者では耐性因子は IMP-1 産生株 12 株、IMP-6 産生株 3 株で、施設間で同じ MLST の株が検出される事例が 2 事例あり、類似のプラスミドを持つ異なる MLST 株が同一施設から検出される事例が 1 事例見つかった。こうした結果をフィードバックして、地域での感染制御の連携に活用することは有意義であると考えられた。後者ではカルバペネム耐性は IMI-9 産生によるものであり、共通の MLST を示したが、*E. cloacae complex* の亜種同定までは至らなかった。

A. 研究目的

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE：Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae）をはじめとする多剤耐性菌の拡がり、我が国でも問題となりつつある。厚生労働省の JANIS からの報告では、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の菌種やカルバペネマーゼの疫学は地域でから里異なることが知られている。多剤耐性菌の感染制御のための地域連携で足並みを揃えて対策をとるためには、それぞれの地域での疫学を詳細に検討する必要がある。本研究の目的は、感染制御の地域連携において各施設から収集した菌株を用いて、プラスミド解析を含めた詳細な菌の解析を行い、その情報が感染対策の地域連携に活用できるかを検討することである。

B. 研究方法

1) 地域連携で収集されたカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 株の検討
当院での倫理審査を通じたのち、2014 年か

ら 2017 年の間に地域連携で収集されたカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 15 株について MinION, そして MiSeq を用いて NGS 解析を行い、それぞれが持つプラスミドを解析すると共に、Multi Locus Sequence Typing (MLST) を行った。

2) ユニークな感受性パターンを示す *E. cloacae complex* 株の検討

名大病院を含む 3 施設から、Meropenem, Imipenem に高度耐性であるが、ペニシリン系、セファロsporin系薬に感受性を示す *E. cloacae complex* 株が 4 株見つかった。これらの株についてその耐性機序、MLST、亜種同定などを行った。

C. 研究結果

1) 地域連携で収集されたカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 株の検討
2014-2017 年の間に、地域連携にて収集された第 3 世代又は第 4 世代セファロsporin薬

が耐性で、かつセフメタゾールに耐性の *K. pneumoniae* 株の中で、表現型検査によってカルバペネマーゼ産生が疑われ、PCR でカルバペネマーゼ遺伝子の存在が確定された 23 株のうち施設と検出年度の重なりを除いた 15 株を解析に使用した。カルバペネマーゼ遺伝子は 12 株で IMP-1, 3 株で IMP-6 であった。IMP-6 は 2 病院から検出されており、IncN プラスミドにのっており、アミノグリコシド修飾酵素や、CTX-M-35, SHV-26 などの ESBL 遺伝子も同時に検出され、関連していることが疑われた。MLST 解析では 2 株は ST592 で同一で、異なる施設から検出されていた。一方で、IMP-1 産生株では今回の解析だけではプラスミド型は不明だが、IncFIB(K), 及び IncFII(K) が多い傾向にあった。MLST 解析では、ST37 が同一施設から 3 株、ST517 が 2 施設から 4 株検出されていた。

Hospital	Year	Genotype	Plasmid	MLST
A	2014	aac(3)-IIa, aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA2, aadA5, aph(3)-Ia, blaIMP-1, blaSHV-11, blaTEM-1B, dfrA12, fxaA6, mph(A), qcrA, qcrB, sul1	Col156, FII(gBK30883), IncFIB(K)	37
A	2015	aac(3)-IIa, aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA2, aadA5, aph(3)-Ia, blaIMP-1, blaSHV-155, blaTEM-1B, catA1, dfrA12, fxaA6, mph(A), qcrA, qcrB, sul1	FII(gBK30883), IncFIB(K)	37
A	2017	aac(3)-IIa, aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA2, aadA5, blaIMP-1, blaSHV-11, blaTEM-1B, catA1, dfrA12, fxaA6, mph(A), qcrA, qcrB, sul1	FII(gBK30883), IncFIB(K)	37
A	2018	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA5, blaIMP-1, blaSHV-11, fxaA6, qcrA, qcrB	FII(gBK30883), FII(gBK30883), IncFII(K)	2158
B	2018	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA5, blaIMP-1, blaSHV-11, fxaA6	Col440L, Col440L, Col440L, Col440L, FII(gBK30883), FII(gBK30883), IncFIB(K), IncFIB(gOII), IncFII(K)	New
C	2014	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA2, blaCTX-M-35, blaIMP-4, blaSHV-27, fxaA, qcrA, qcrB, qnrS1, sul1	IncFIB(K), IncFII(K), IncN	New
E	2016	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA2, blaCTX-M-35, blaIMP-4, blaSHV-28, fxaA5, sul1, tet(A)	Col440L, IncFIB(K), IncN1B, IncN	592
C	2016	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA2, blaCTX-M-35, blaIMP-4, blaSHV-28, fxaA5, sul1, tet(A)	IncFIB(K), IncN1B, IncN	592
F	2016	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, blaCTX-M-14, blaIMP-1, blaSHV-27, dfrA1, fxaA, qcrA, qcrB, qnrS1, sul1, tet(A)	IncFIB(K), IncFII, IncN	New
F	2017	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, blaCTX-M-14, blaIMP-1, blaSHV-27, dfrA1, fxaA, qcrA, qcrB, qnrS1, sul1, tet(A)	IncFIB(K), IncFII, IncN	716
G	2018	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, blaIMP-1, blaSHV-11, fxaA6, qcrA, qcrB	Col440L, IncFIB(K), IncFII(K)	461
B	2017	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA5, blaIMP-1, blaSHV-11, fxaA6	Col440L, FII(gBK30883), IncFIB(K), IncFII, IncFII(K), IncP1	517
E	2017	aac(3)-IIa, aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA5, aph(3)-Ia, aph(6)-Ia, blaCTX-M-3, blaIMP-1, blaSHV-11, blaTEM-1B, fxaA6, qnrS1, sul2	Col440L, IncFIB(K), IncFII(K), IncM	517
B	2014	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA5, aph(3)-Ia, aph(6)-Ia, ARR-3, blaCTX-M-3, blaIMP-1, blaSHV-11, blaTEM-1B, dfrA14, fxaA6, qnrS1, sul2	Col440L, FII(gBK30883), IncFIB(K), IncFII(K), IncN, IncU	517
B	2018	aac(8)-Ib-cr, aac(9)-Ib-Hangzhou, aadA5, aph(3)-Ia, aph(6)-Ia, ARR-3, blaCTX-M-3, blaIMP-1, blaSHV-11, blaTEM-1B, dfrA14, fxaA6, qnrS1, sul2	Col440L, FII(gBK30883), IncFIB(K), IncFII(K), IncN, IncU	517

表 1 カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 株の解析結果

2) ユニークな感受性パターンを示す *E. cloacae complex* 株の検討

名大病院を含む地域連携施設 3 施設から検出されたカルバペネム系薬に耐性を示し、ペニシリン系及びセファロsporin系薬に感受性となる *E. cloacae complex* 株 4 株を解析したところ、4 株は全て IMI-9 産生株であり、同じ MLST であることが判明した (表 2)。

	Sequ nce Type	dna A	fus A	gyr B	leu S	pyr G	rpl B	rpo B
A	New	~246	28	124	32	30	~8	29
B	New	~246	28	124	32	30	~8	29
C	New	~246	28	124	32	30	~8	29
D	New	~246	28	124	32	30	~8	29

表 2 : 4 株の MLST

また菌種による検討では、既報のゲノムデータとの比較では、*E. asuburiae* が最も近縁であるが、OrthoANI 値で 92%程度であった。さらに菌種を増やして解析中である。

D. 考察

薬剤耐性菌対策は、各医療機関で行うレベルと地域での連携を活かして足並みを揃えた対策をとるレベルがあると考えられ、それがイスラエルでの国を挙げた対策においてよく示されている。(Infect Control Hosp Epidemiol 38:580-594, 2017.表 3,4)

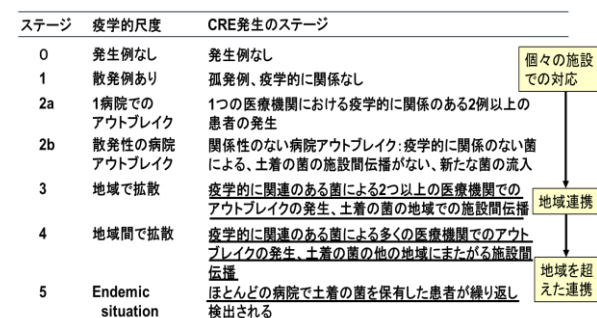


表 3 疫学的尺度と CRE 発生のステージ (イスラエル) (Adapted from ICHE 2017; 38: 580-594.)

我が国では、感染防止対策加算の中に感染防

止地域連携加算も加えられているが、基本的には加算 1 の施設と加算 2 の施設の連携で、地域での足並み揃えた対策連携などは視野に入っていない。

Step1	CREが検出されていなかったかを確認	Stage 0
Step2	発生した病棟と医療機関内での伝播を同定する	Stage 1
Step3	早期にCREを検出し、封じ込め策を実施する	Stage 2a
Step4	感染対策をさらに強化する ・医療従事者の教育 ・患者の転送・移送の制限 ・環境表面の消毒 ・外来診療での衛生対策強化 ・侵襲的デバイスの使用を医学的に許されるレベルまで最小限にする	Stage 2b
Step5	地域連携ストラテジー ・スクリーニングプロトコルを決める ・感染対策の内容を標準化する ・抗菌薬適正使用支援 ・地域での細菌検査室の検査能力を把握する ・Reference laboratoryを立ち上げる ・CRE検出の報告を義務化 ・サーベイランスデータ収集を中央化し、コミュニケーションを図る ・国際的ネットワークを活用	Stage 3,4
Step6	市中でのCREの拡散を調査する	Stage 5

表 4：Stage に即した対策（イスラエル）

イスラエルのような足並み揃えた対策をとろうとすれば、耐性菌の分子疫学的情報が、地域での蔓延のステージを決定するのに必須となる。今回解析したカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* の分子疫学では、IMP-1 及び IMP-6 産生株において同じ MLST の株が、2 施設で検出されていた。地域における拡がりやすく優勢となるクローンの出現の兆しを示すものである可能性もあり注目すべきと考えられた。プラスミド解析では、IMP-1 及び IMP-6 はインテグロン構造に乗っており、アミノグリコシド修飾酵素遺伝子などに関連があるものと推定された。IMP-6 が検出された株では、同じような構造のプラスミドが異なる MLST の株に存在しており、プラスミドの伝播も示唆された。その他に関連が示唆された ESBL 遺伝子については、どのような遺伝的背景にあるのか、今後さらに詳細な解析を行う予定である。

カルバペネム系薬にのみ高度耐性を示し、ペニシリン系、セファロスポリン系薬には感受性を示す *E. cloacae complex* 株 4 株の解析では、これらの株がすべて IMI-9 産生株であり、同じ MLST を示すことが明らかになった。既報の全ゲノムとの比較で最も近縁であったのが *E. asuburiae* であったが、同じ亜種と同定す

るには OrthoANI 値が低く (>95% 必要)、今後さらに解析を進めることとした。

E. 結論

愛知県で行っている感染制御の地域連携ネットワークにおいて収集された、カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 株 15 株とユニークなカルバペネム耐性を示す *E. cloacae complex* 株 4 株を用い、その耐性因子や分子疫学、プラスミド解析を行った。前者では IMP-1 産生株は 12 株、IMP-6 産生株は 3 株で、施設間で同じ MLST の株が検出される事例が 2 事例あり、類似のプラスミドを持つ異なる MLST 株が同一施設から検出される事例が 1 事例見つかった。後者ではカルバペネム耐性は IMI-9 産生によるものであり、共通の MLST を示したが、*E. cloacae complex* の亜種同定までは至らなかった。今後さらに解析を進める予定である。また、こうした結果をフィードバックして、地域での感染制御の連携に活用することは有意義であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tetsuka N, Hirabayashi A, Matsumoto A, Oka K, Hara Y, Morioka H, Iguchi M, Tomita Y, Suzuki M, Shibayama K, Yagi T. ; Molecular epidemiological analysis and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae complex* in a Japanese university hospital. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. Jul 24;8:126 1-10, 2019.

2. 学会発表

- 1) Tetsuka N, Iguchi M, Matsumoto A, Oka K, Morioka H, Tomita Y, Yagi T. ;

Molecular epidemiology and acquisition risk factor of carbapenemase-producing

Enterobacter cloacae complex. 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019.4.4-6, 名古屋

- 2) 八木哲也 ; 薬剤耐性菌対策としての感染対策地域連携活動. 教育講演, 第93回日本感染症学会総会・学術講演会, 2019.4.4-6, 名古屋
- 3) 八木哲也 ; 薬剤耐性グラム陰性菌感染症の制御に向けてー抗菌薬適正使用と感染対策一. 教育セミナー, 第31回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 20200131-0202, 金沢
- 4) 八木哲也 ; 地域連携活動面から, 多剤耐性菌制御委員会企画 (シンポジウム), 第35回日本環境感染学会総会・学術集会, 20200214-15, 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

地域連携による薬剤耐性対策の標準化と有効性の評価～MRSA に注目して～

研究分担者 飯沼 由嗣 金沢医科大学 医学部 臨床感染症学 教授

研究要旨

感染対策防止加算および薬剤耐性菌サーベイランスを通じて石川県内で構築された感染対策連携システムを活用して、薬剤耐性菌対策の標準化と有効性の評価を行うために、院内感染起因菌として最も頻度の高い MRSA をターゲットに研究を行うこととした。市中発症皮膚軟部組織感染症（SSTI）由来 MRSA を対象に、主要な病原性因子と POT 法によるクローン解析を行った。2012 年と 2017～2019 年の比較において、SEA 産生株の著明な増加と SEB 産生株の減少がみられた。また PVL 産生株も増加傾向にあった。血液培養由来株においても SEA 産生株が優勢であり、SEA 産生株が市中及び院内感染の主要なクローンとなっていると考えられた。次年度以後、より詳細な微生物学的・分子生物学的検討に加えて臨床背景や予後、感染伝播リスクなどの解析を行う予定としている。

A. 研究目的

薬剤耐性菌は、一施設の問題では無く、転院などを契機に転院先の病院、あるいは療養型施設での伝播のリスクとなりうる。このため、地域連携による薬剤耐性菌対策は重要であり、2016 年より導入された感染防止対策加算は、加算 1 施設と加算 2 施設の連携に加えて、加算 1 同士の連携による加算も含まれており、地域ぐるみの耐性菌対策の推進の基盤が構築されつつある。

石川県では、地域連携加算については、地域別のグループでの相互チェックを行っており、その仕組みの中で、耐性菌対策について情報共有可能な状況となっている。また、感染防止対策加算とは別に、病院検査部の連携による耐性菌サーベイランス（北陸耐性菌サーベイランス研究会事業として実施）を 2011 年より継続している。これらの感染対策連携システムを活用して、薬剤耐性菌対策の標準化と有効性の評価を行うことを研究の目的としている。

MRSA はわが国における薬剤耐性菌として

最も頻度が高く、近年市中感染型クローンによる感染症の割合が増加している。本研究では MRSA に注目し、北陸地区での流行性クローンと病原性の評価、また高病原性と考えられるクローンの抽出と、重点的な対策による耐性菌制御の有効性を評価することを目的とした。1 年目は、自施設（金沢医科大学病院）および北陸耐性菌サーベイランス研究会事業にて収集された MRSA について、クローンの変遷や様々な病原性因子の変化の検証を行った。

B. 研究方法

1) 解析対象菌株

1) 市中発症（外来患者）皮膚軟部組織感染症（CA-SSTI）由来黄色ブドウ球菌（MSSA, MRSA）

① 北陸耐性菌サーベイランス研究会収集株（2012 年, 2017 年）

② 金沢医科大学病院での分離株（2018-19 年）

2) 血液由来黄色ブドウ球菌 (MSSA, MRSA)
金沢医科大学病院にて、2013～2019 年
に分離された株

2) 解析方法

1) 黄色ブドウ球菌の病原因子を特異的
PCR で確認 : PVL/ACME Panton
Valentine Leukocidin/Arginine
Catabolic Mobile Element) , TSST-1,
ETA, ETB, SEA～E

2) クロウンの判定 (MRSA) : Cica Geneous
® Staph POT KIT (関東化学) 使用

3) 重症度と病原因子, クロウンとの関連を検
証

(倫理面への配慮)

金沢医科大学医学研究倫理審査の承認を得
て実施した (承認番号 E192).

C. 研究結果

1) 市中発症 (外来患者) 皮膚軟部組織感染症
(CA-SSTI) 由来黄色ブドウ球菌 (MSSA,
MRSA)

① 北陸耐性菌サーベイランス研究会収集
株

2012 年: MRSA78 株

2017 年: MSSA 69 株, MRSA 51 株

② 金沢医科大学病院での分離株 (2018-19
年)

MRSA 67 株

2) 血液由来黄色ブドウ球菌

① MRSA99 株 (2013～2019 年)

② MSSA 120 株 (2013～2019 年)

結果 1. 毒素遺伝子保有状況

(外来 SSTI 患者由来 MSSA/MRSA)

Toxin	MSSA (n=69) (2017年)		MRSA (n=51) (2017年)		MRSA (n=78) (2012年)	
ETA	7	10.1%	10	19.6%	18	23.1%
ETB	0	0	2	3.9%	3	3.8%
TSST-1	3 ³⁾	4.3%	11 ¹⁾	21.6%	17 ³⁾	21.8%
SEA	8 ⁶⁾	11.6%	21 ²⁾⁷⁾	41.2%	11 ⁴⁾	14.1%
SEB	2	2.9%	3 ⁷⁾	5.9%	16 ⁴⁾⁵⁾	20.5%
SEC	6 ⁶⁾	8.7%	10 ¹⁾²⁾	19.6%	18 ³⁾	23.1%
SEE	0	0	0	0	3	3.8%
PVL	0	0	6 ⁷⁾	11.8%	2	2.6%
ACME	0	0	1	PVL/ACME= USA300	2 ⁵⁾	2.6%

1) TSST-1 陽性 10/11 が SEC 陽性, 2) 1 株は
SEA+SEC 陽性, 3) TSST-1 陽性すべて SEC 陽
性, 4) 2 株は SEA+SEB 陽性, 5) ACME 陽性
/PVL 陰性株 2/2 が SEB 陽性, 6) 2 株は
SEA+SEC, SEA+SED 陽性, 7) 2 株は
PVL+SEA, PVL+SEB 陽性

北陸耐性菌サーベイランスで収集された, 外
来 SSTI 由来 MRSA および MSSA について,
比較検討を行った. MRSA についての比較で
は, ETA, ETB, TSST-1, SEC については大き
な変化はみられなかった. これに対して, SEA
が 14.1%から 41.2%と大幅な増加がみられ,
SEB は 20.5%から 5.9%と大幅に減少した.
また欧米での市中感染 MRSA の主要な病原陰
性である PVL 産生株は 2.6%から 11.8%に増
加していた. MRSA に対して, MSSA では,
すべての毒素で MRSA よりも検出頻度が低く,
PVL 産生株は検出されなかった.

結果 2. 毒素遺伝子保有状況

(外来 SSTI 患者由来 MRSA)

Toxin	MRSA (n=66) (2018-9年)		MRSA (n=51) (2017年)		MRSA (n=78) (2012年)	
ETA	2	3.0%	10	19.6%	18	23.1%
ETB	0	0	2	3.9%	3	3.8%
TSST-1	5 ³⁾	7.6%	11 ¹⁾	21.6%	17 ³⁾	21.8%
SEA	38 ⁶⁾	57.6%	21 ²⁾⁷⁾	41.2%	11 ⁴⁾	14.1%
SEB	1 ⁶⁾	1.5%	3 ⁷⁾	5.9%	16 ⁴⁾⁵⁾	20.5%
SEC	5 ⁶⁾	7.6%	10 ¹⁾²⁾	19.6%	18 ³⁾	23.1%
SEE	0	0	0	0	3	3.8%
PVL	ND	ND	6 ⁷⁾	11.8%	2	2.6%
ACME	ND	ND	1	PVL/ACME= USA300	2 ⁵⁾	2.6%

- 1) TSST-1 陽性 10/11 が SEC 陽性, 2) 1 株は SEA+SEC 陽性, 3) TSST-1 陽性すべて SEC 陽性,
- 4) 2 株は SEA+SEB 陽性, 5) ACME 陽性/PVL 陰性株 2/2 が SEB 陽性
- 6) 2 株は SEA+SEB, SEA+SEC 陽性, 7) 2 株は PVL+SEA, PVL+SEB 陽性

ND: not done

金沢医科大学病院で 2018-19 年に分離された外来 SSTI 患者由来 MRSA と北陸耐性菌サーベイランスで検出された MRSA の比較検討を行った。SEA の検出比率は 56.7% とさらに増加し、一方 SEB は 1.5% に減少した。

結果 3. PVL 陽性 MRSA の POT 解析

施設	診療科	年齢	検体	POT1	POT2	POT3	推定 クローン
a	皮膚	5	膿 ¹⁾				
b	皮膚	42	開放創	104	27	113	ST59
b	皮膚	8	開放創	104	27	113	ST59
b	皮膚	24	開放創	110	76	97	ST30
c	皮膚	61	膿 ²⁾	106	183	37	ST1
d	形成外科	30	膿(粉瘤)	106	77	113	ST8 USA300
e	皮膚	65	開放膿	104	27	113	ST59
f	小児	9ヶ月	膿	110	16	49	ST30
g	皮膚	28	膿	106	77	113	ST8 USA300

a~d : 2017 年検出株

e, f : 2012 年検出株

g : 2011 年検出株

1) SEB 陽性株

2) SEA 陽性株

PVL 陽性 MRSA の POT 解析では、POT1=104 (推定クローン ST59) と POT=106-77-113 (推定クローン ST8, USA300) が比較的多く検出された。ST59 は台湾タイプの PVL 陽性 MRSA クローンであり、石川県への海外観光客として台湾からの旅行者が多いことが影響している可能性がある。また米国の流行クローンである USA300 の増加はみられていない。

PVL 陰性 MRSA の POT 解析では、ETA および ETB 陽性株はそれぞれ推定 121, ST89 の小児から検出されるクローンであった。一方近年増加傾向にある SEA 陽性株は、POT1=106 が多く、推定 ST=1 であり、同じく市中 MRSA クローンである SEC/TSST-1 産生株と同じ POT 型ではあるが別クローンと考えられる。

結果 4. PVL 陰性 MRSA の POT 解析

TOXIN	POT1	POT2	POT3	推定 クローン
ETA ¹⁾	70	18	81	ST121, ETAクローン
ETB ¹⁾	73	152	80	ST89, 小児流行クローン ETBクローン
TSST-1 SEC	106	-(9)	-	ST8 ⁴⁾
TSST-1	93	-	-	ST5 (N/J clone)
SEA ²⁾	106 (122)	183	-	ST1 ⁴⁾
SEB	93	-	-	ST764 (CC5) ⁴⁾
SEB ³⁾ ACME	93	191	103	ST764 (CC5) ⁴⁾

1) ETA, ETB 陽性株はすべて 6 才以下の小児由来, 2) SEA 陽性株は 8 ヶ月~91 才 (高齢者が比較的多い) 3) 2012 年解析株, 4) Kawamura K. Microb Drug Resist 2019;25:915-24. を参考とした。

結果 5. 血液培養由来黄色ブドウ球菌の毒素 遺伝子保有状況

Toxin	MRSA (n=66) (2018-9年, SSTI)	MRSA (n=99) (血液由来)	MSSA (n=120) (血液由来)			
ETA	2	3.0%	2	2.0%	2	1.7%
ETB	0	0	0	0	0	0
TSST-1	5 ¹⁾	7.6%	5 ¹⁾	5.1%	12 ²⁾	10.0%
SEA	38 ³⁾	57.6%	54 ⁴⁾	54.5%	10 ⁵⁾	8.3%
SEB	1 ³⁾	1.5%	13 ⁴⁾	20.5%	9	5.9%
SEC	5 ¹⁾³⁾	7.6%	5 ¹⁾	5.1%	16 ²⁾⁵⁾	19.6%
PVL	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ACME	ND	ND	ND	ND	ND	ND

1) TSST-1 陽性すべて SEC 陽性, 2) TSST-1 陽性 11/12 が SEC 陽性,
3) 2 株は SEA+SEB, SEA+SEC 陽性, 4) 1 株は SEA+SEB 陽性,
5) TSST-1 陰性 2 株は SEA+SEC 陽性
ND: not done

金沢医科大学病院で分離された黄色ブドウ球菌の毒素検出状況では、SEA 産生株が 54.5%と過半数を占めていた。この数字は近年 SSTI で検出された MRSA の 57.6%と非常に近い数字であった。また SSTI と異なり、SEB 産生株も 20.5%検出されていた。

一方、MSSA では SEC 産生株が 19.6%と最も多く、これらは TSST-1 産生と強い相関が見られている。

D. 考察

外来 SSTI 由来黄色ブドウ球菌の毒素の変遷をみると、MRSA では 2012 年→2017 年では SEA 産生株の増加と、SEB 産生株の減少が明らかであった。2018-19 年検出株ではその傾向はさらに顕著となり、SEA 産生株が 57.6%と過半数を占め、SEB 産生株はほぼ検出されなくなった。さらに ETA, ETB, TSST-1, SEC などの毒素産生株も減少していた。欧米の主要な市中感染病原因子である PVL 産生株は 2.6→11.8% (2012 年→2017 年) と増加傾向にあったが、顕著な増加はみられていない。一方、MSSA では SEA 産生株は 11.6% (2017 年) にとどまり、PVL 産生株も検出されなかった。Osaka らの報告 (J Med Microbiol, 2018) では、国内収集株の解析で、2016 年分離株で市中クローンと考えられる POT1=106 では、SEA 産生株が 82.4%と大多数を占めていた。1990 年分離株では圧倒的に POT1=93 の N/J Clone が優性であったことから、大規模なクローンのシフトが発生していることを報告している。

我々の解析では主に市中感染株をターゲットとしていることから結果が少し異なるが、Osaka らは POT1=93 の菌株において、TSST-1/SEC クローン(いわゆる N/J クローン:ST5)が減少し、ST8 で同じ毒素を産生する株と SEB 産生株 (ST764) の増加を報告している。また POT1=106 を示す市中由来株では、われ

われと同様に SEA 産生株の増加を報告している。このことから POT1=106 を示す市中由来株では SEA 産生株 (ST1) が、院内由来株では SEB (ST764) の増加と TSST-1/SEC 産生クローンの変化 (ST5→ST8) が起きていると考えられた。このような市中及び院内流行性クローンの変化の要因は不明であるが、SEA 陽性株による施設内伝播が疑われる (POT106-183-XX, 106-247-XX) 事例も石川県内で経験されており、病原性クローンとして注意が必要と考えられる。

血液由来黄色ブドウ球菌の解析では、MRSA において SEA 産生株が過半数を占めることが判明し、SEB 産生株も SSTI 由来株よりも多い傾向にあった。

次年度以後、近年増加傾向にある毒素産生クローン (市中/院内) について、より詳細な微生物学的・分子生物学的検討に加えて臨床背景や予後、感染伝播リスクなどの解析を行う予定としている。

E. 結論

MRSA はこの 10 年間で大きなクローンの変化が起きており、近年は SEA 産生株が優勢となっている。院内感染由来株においてもその傾向が見られ、病原性および伝播性において優位なクローンとなっていると考えられる。来年度以後より詳細な臨床的、微生物学的解析を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

抗菌薬使用状況の解析に関する研究

研究分担者 村木 優一 京都薬科大学 薬学部 臨床薬剤疫学分野 教授

研究協力者 前田 真之 昭和大学 薬学部 臨床薬学講座 感染制御薬学部門

佐和 章弘 広島国際大学 薬学部/大学院薬学研究科 医療薬学研究センター

研究要旨

限られた医療資源のなかで効率の良い対策を立案するには、収集菌株の分子疫学的な解析や地域の抗菌薬使用状況の詳細なデータ分析といった基礎情報が欠かせない。本分担研究では、より詳細な抗菌薬の使用状況の把握や活用方法の検討及び抗菌薬使用の予測モデルの構築、評価手法の提供を目的とした。

ナショナルデータベースを用いて広島県の二次医療圏における抗菌薬の使用状況が明らかとなった。入院における使用動向は全国と二次医療圏で大きな違いは認められなかったが、外来では年齢群別や二次医療圏間で増減に大きな幅を認めた。また、各医療機関における抗菌薬使用の予測モデルの構築ならびに適正使用支援状況の把握を標準化するためのスコア化の構築を行った。これらを用いることにより、各医療機関における実際の使用状況との比較やAMR対策への介入状況を比較できるようになった。さらに、抗菌薬使用動向を評価する際に使用する時系列分析手法を作成した。今後、これらの知見を他の医療職や基礎研究者とも共有し、連携することにより根拠のある効率的な薬剤耐性（AMR）対策の提言に繋げたい。

A. 研究目的

限られた医療資源のなかで効率の良い対策を立案するには、収集菌株の分子疫学的な解析や地域のアンチバイオグラム、抗菌薬使用状況の詳細なデータ分析といった基礎情報が欠かせない。

また、都道府県によって医療環境や社会的な背景が異なり、標準化と同時にそれぞれの特徴に応じた対策が必要となる。本研究班では基礎研究者と臨床の多職種連携によるデータに基づいた根拠のある効率的な薬剤耐性（AMR）対策を提言することを目的としている。

抗菌薬の使用と耐性には密接な関係があり、AMR対策において不適切な使用を避けることが必要である。こうした状況を評価するには、把握するためのサーベイランス体制の構築が

必要である。これまでに我々は、全国や都道府県における抗菌薬使用に関する状況を把握する体制を構築してきた。しかしながら、より詳細な地域での取り組みを推進するには、それらの地域における抗菌薬使用と耐性の状況を把握する必要がある。

また、こうした抗菌薬使用の状況を把握しても、継続的な評価や手法の確立が必要である。しかしながら、各医療機関における抗菌薬の適正な使用予測のモデル構築や影響を及ぼす因子の標準化はこれまでに行われていない。そこで、本分担研究では、より詳細な抗菌薬の使用状況の把握と活用方法の検討及び抗菌薬使用の予測モデルの構築、評価手法の提供を目的とする。

B. 研究方法

1. 広島県の二次医療圏における抗菌薬使用の把握

調査対象は、広島県の二次医療圏における抗菌薬使用患者数とした。データソースは、田辺班で入手したナショナルデータベースにおける二次医療圏の集計表情報を使用した。調査対象期間は、2013年と2016年とした。

レセプト種別（入院・外来）に対して年齢群別に AMR 対策アクションプランの成果目標に該当する経口の第3世代セファロスポリン系薬、マクロライド系薬、キノロン系薬、全体の抗菌薬使用患者数を二次医療圏毎に集計し、夜間人口にて以下の算出式に基づき PID を算出した。2016年と2013年の差を求めた(Δ PID)。

$$\text{PID} = \frac{\text{年間使用患者数 (人)} \times 1,000}{\text{夜間人口 (人)} \times 365 \text{ (日)}} \\ \text{(patients/1,000 inhabitants/day)}$$

2. 抗菌薬使用の予測モデルの構築

厚生労働省より公表されている平成29年度のDPCデータを用いて、カルバペネム系薬の標準化/予測使用モデルの構築を行った。病床数、施設類型、主要診断群(MDC)を共変量、DDD/1000 patient-daysを従属変数とする線形重回帰分析を実施し、カルバペネム使用に影響する因子を解析した。

3. 医療機関における抗菌薬適正使用支援状況のスコアリングの構築

医療機関の抗菌薬適正使用支援の実施状況を定量化・可視化するためにスコアリングの構築を行った。Donabedian modelを基に、評価項目をstructureとprocessに分けた。さらに、米国疾病予防センター(CDC)から示されている抗菌薬適正使用に関するコア・エレメントに基づき、活動内容を中心的要素(core)と、補完的要素(supplementary)に分け、スコアの

設定をおこなった。

4. 抗菌薬使用の評価に使用する時系列分析手法の作成

抗菌薬使用への介入を行った場合における評価方法の1つに時系列分析がある。そのため、統計ソフト JMP®を用いて一般・一般化線形モデルを利用した時系列分析方法を行う手順をまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は、AMUの把握を目的にしているため、直接的に患者情報を取り扱うものではない。すなわち、データとしては、患者情報から切り離した使用量のみを取り扱う。扱うデータは、匿名化を図り、団体および個人の不利益に十分配慮している。

C. 研究結果

1. 広島県の二次医療圏における抗菌薬使用の把握

広島県の二次医療圏における2013年から2016年までの経口抗菌薬の使用動向が明らかにした(図1)。抗菌薬使用の増減幅は入院よりも外来で顕著であった。また、高齢者は二次医療圏に関係なく、外来での抗菌薬使用が増加していたが、小児や生産年齢人口では二次医療圏別で増減を認めた。

2. 抗菌薬使用の指標予測モデルの構築

DPC対象病院、準備病院、出来高算定病院を含む3,460施設の重回帰分析の結果、以下のカルバペネム使用の予測式を構築した。

$$\text{カルバペネム DDDs/1000patient-days} = 2.32 \times \text{許可病床数} + -4.89 \times \text{療養病床の比率} + 2.22 \times \text{標準病院群} + 0.08 \times \text{MDC2} + 0.07 \times \text{MDC3} + 0.22 \times \text{MDC4} + 0.09 \times \text{MDC5} + 0.07 \times \text{MDC6} + 0.09 \times \text{MDC11} + 0.58 \times \text{MDC13}$$

3. 医療機関における抗菌薬適正使用支援状況のスコアリングの構築

Structure および process, core および supplementary に該当する活動の選定とスコアの配点を決定した。医療機関の活動の充実度を視覚化するために、スコアに基づくレーダーチャートが自動生成される Excel ファイルを作成した (図 2)。

4. 抗菌薬使用の評価に使用する時系列分析手法の作成

サンプルデータを利用し、解析用データセットの作成、結果の解釈方法、解析実施時における Q&A をまとめた (別添 1)

D. 考察

本研究により、二次医療圏での抗菌薬使用状況が明らかとなった。また、各医療機関における抗菌薬使用の予測モデルの構築ならびに適正使用支援状況の把握を標準化するためのスコア化の構築を行った。さらに、抗菌薬使用動向を評価する際に使用する時系列分析手法を提供できた。

AMR 臨床リファレンスセンターの報告によると 2013 年から 2016 年にかけて全国における外来の抗菌薬使用は増加傾向にあるが入院ではほぼ変わっていない (http://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/010/NDB_AMU_2013-2017.pdf)。今回の広島県における抗菌薬使用動向においても、入院については、同様の傾向が認められた。一方、外来については、各年齢群において増減には大きな幅があった。従って、県や全国で算出された値では、地域における取り組みの影響を評価することは困難であり、二次医療圏での増減を算出することの有用性が示唆された。

これまで、厚生労働省では各医療機関におけるカルバペネム系薬の使用状況を公表している。しかしながら、公表するのみで、その値

を用いた評価は行われてこなかった。今回、我々が作成した予測式では、各医療機関の特性や治療を行っている患者背景を考慮した予測式を算出した。この予測式により、予測値と実測値の乖離が評価可能となり、各医療機関では乖離における理由を考察できる一助となることが推察される。

現在、各医療機関における抗菌薬使用と耐性菌、取り組み状況を把握する仕組み (J-SIPHE) が構築されている (<https://j-siphe.ncgm.go.jp/home>)。抗菌薬使用や耐性菌については、数値化されているため、施設間比較を行うことも容易であるが、取り組み状況については、数値化されていないため、評価が困難である。本研究で新たに考案したスコアリングのためのレーダーチャートについては、諸外国の推奨度に応じて取り組み状況の重み付けを行っており、今後この指標を用いることで施設間の取り組み状況を容易に比較できることが期待できる。

AMR 対策は、介入を実施した前後での評価が必要である。評価を行う場合、抗菌薬使用や耐性菌の発生率を介入前後で時系列分析手法を用いて評価することが一般的であるが、統計学の専門家ではない医療職が実施することは困難である。今回我々が手引き書を作成したことにより今後、各医療機関における評価が容易になることが期待され、様々な視点での介入が評価されることが期待される。

E. 結論

今回、抗菌薬使用状況のより詳細なデータを明らかにした。また、背景が異なる医療機関を評価するための新たな指標や評価を行う際に有用なツールを提供できた。今後、これらの知見を他の医療職や基礎研究者とも共有し、連携することにより根拠のある効率的な薬剤耐性 (AMR) 対策を提言したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Maeda M, Muraki Y, Anno Y, Sawa A, Kusama Y, Ishikane M, Ohmagari N, Ohge H. Development of the predicted and standardized carbapenem usage metric: Analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination payment system data. J Infect Chemother. 26(6); 633-5: 2020.

2. 学会発表等

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

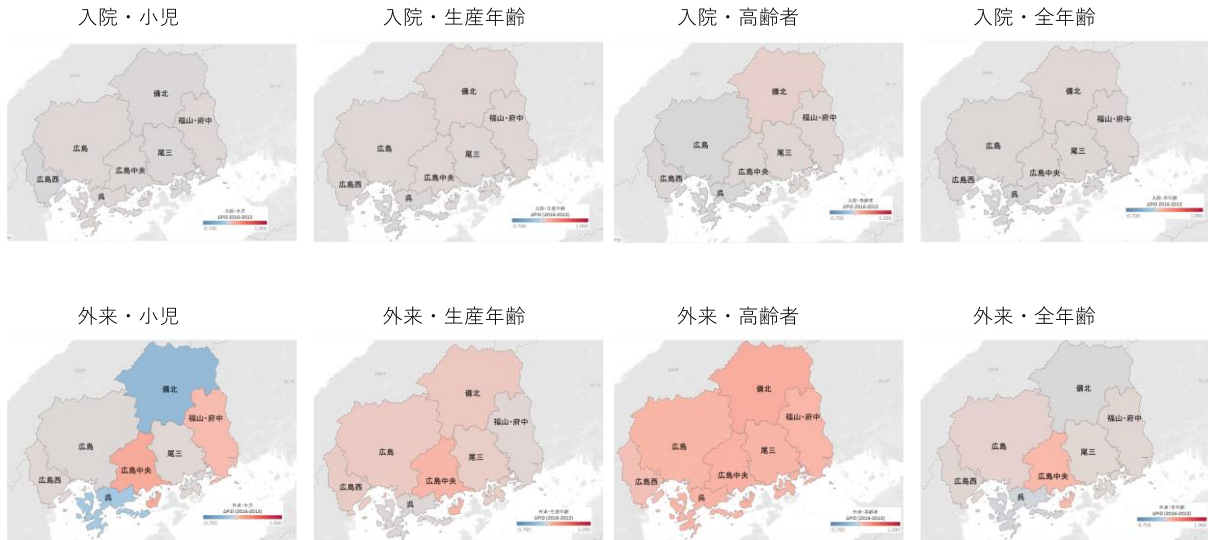
3. その他

なし

【参考資料】

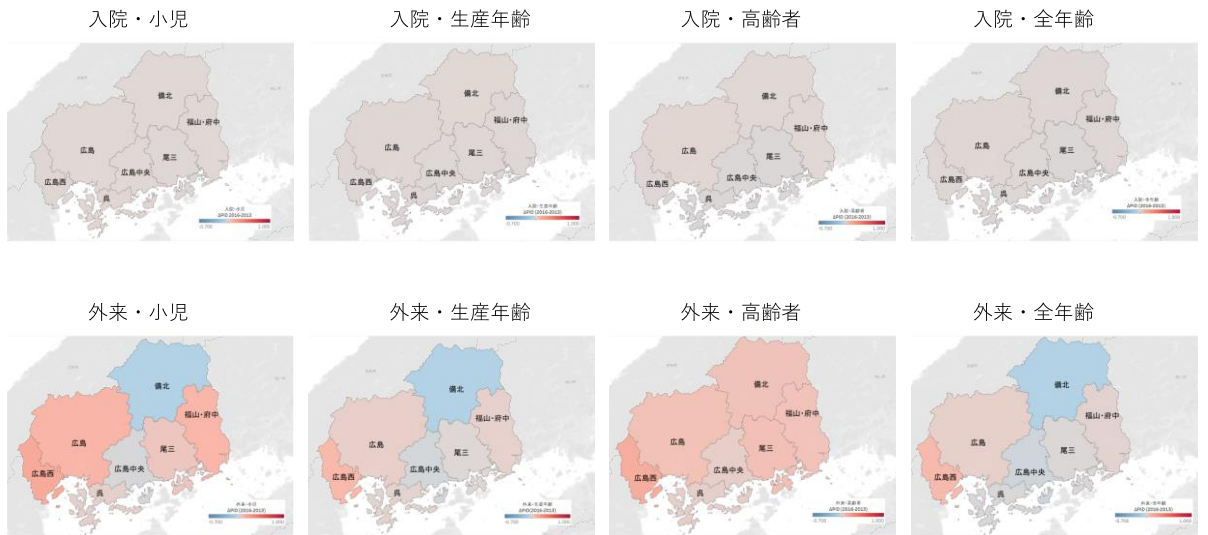
図1 2013年から2016年における広島県の二次医療圏別抗菌薬の使用動向

3世代セファロスポリン系薬



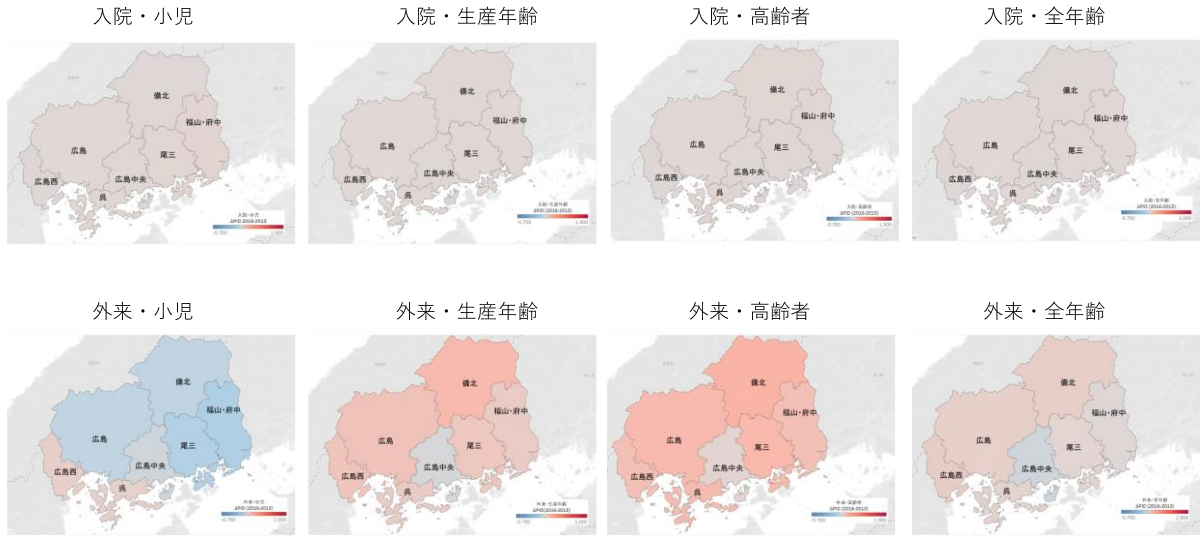
※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

キノロン系薬



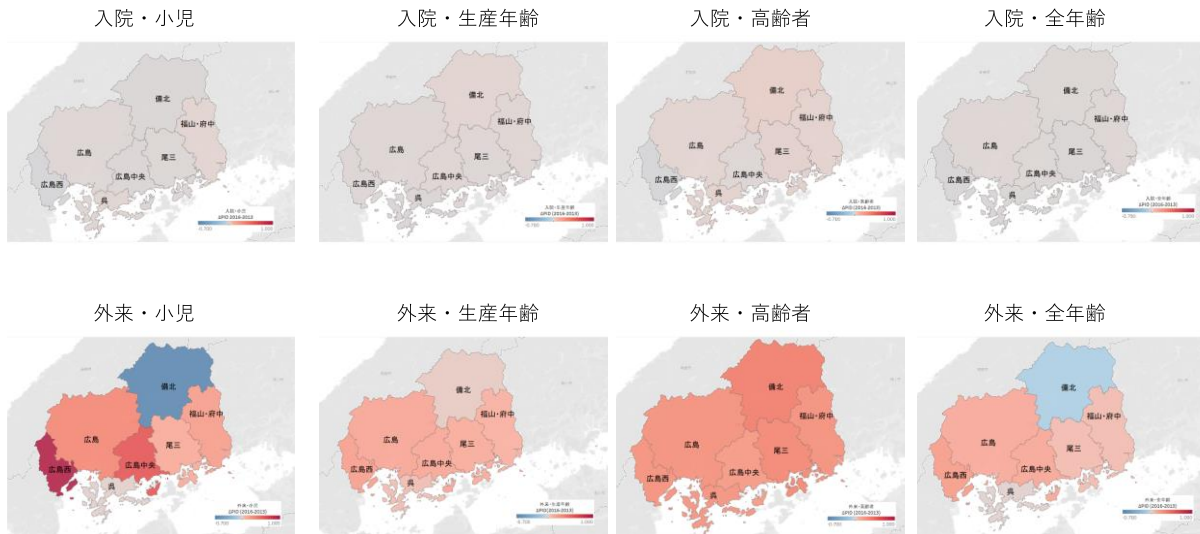
※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

マクロライド系薬



※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

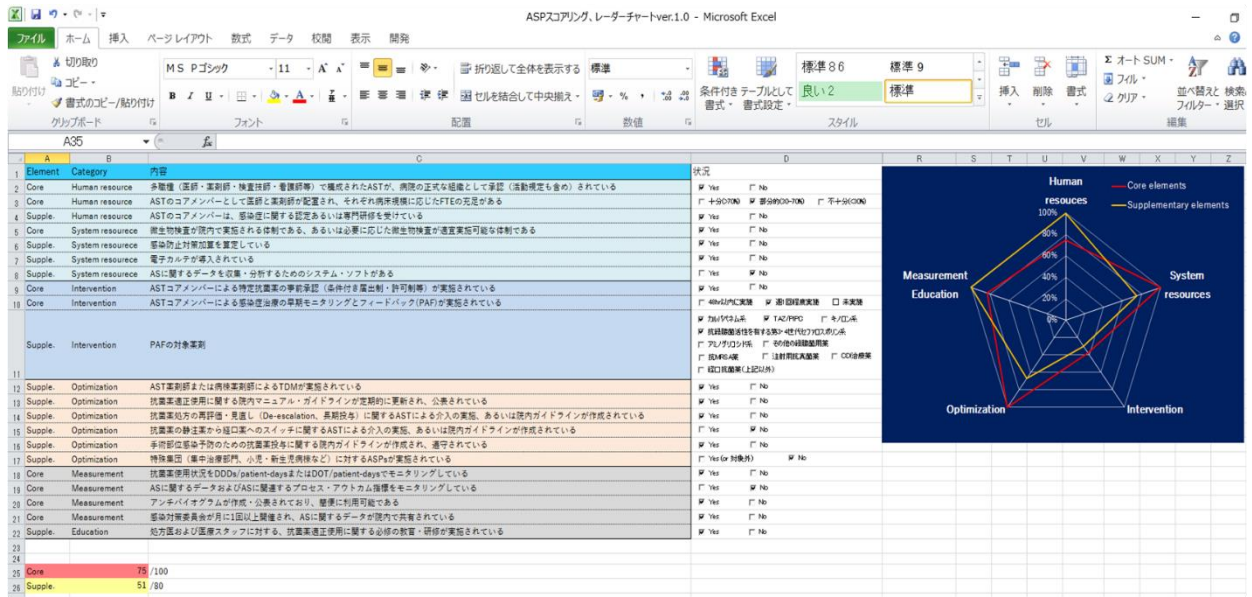
全抗菌薬



※1年間の二次医療圏別投与患者数が10未満の場合は0として扱い、図を作成

上記の色は 2016 年と 2013 年における PID (DDD_s/1,000 inhabitants/day) の差 (範囲: -0.7 - 1.0) であり, 増加した場合は赤, 減少している場合は青で表示している.

図2 抗菌薬適正使用支援実施状況のスコアリングおよびレーダーチャート



高齢者介護施設における薬剤耐性菌保菌の実態と効果的な耐性菌制御方法の検討

研究分担者 小椋 正道 東海大学 医学部 看護学科 准教授

研究要旨

高齢者介護施設が薬剤耐性菌拡散に対して大きな役割を果たしているとする意見がある一方で、高齢者介護施設での耐性菌分離及びそのリスクファクターを明らかにした報告はほとんど見当たらない。薬剤耐性（Antimicrobial Resistance：AMR）グローバルアクションプランでは薬剤耐性菌の動向調査・監視や適切な感染予防・管理の実践による薬剤耐性菌の拡大阻止などが含まれており、保健所や自治体、高齢者施設などがネットワークを形成し、地域において一体的に感染管理に取り組むことが推奨されている。しかし、高齢者介護施設における薬剤耐性菌の動向調査はほとんど行われておらず、施設における薬剤耐性菌の伝播や拡大の予兆を把握することは困難である。そこで、高齢者介護施設における薬剤耐性菌保菌の実態を明らかにし、検出率と施設特性、患者属性の関連を明らかにすることが課題と考えられた。

A. 研究目的

薬剤耐性菌は病院内を中心に増加傾向であり、この傾向は世界的に確認されている。一方、先進国における主な死因が感染症から非感染性疾患へと変化する中で、新たな抗菌薬の開発は減少傾向であり、感染症の治療法がなくなる危険性が危惧されている。この問題は2016年に伊勢志摩サミットでも取り上げられるなど世界中でその対策が重要視されており、我が国においても2016年4月にAMR対策アクションプランが策定された。このプランでは、地域において一体的に感染管理に取り組むことが推奨されているが、高齢者介護施設における薬剤耐性菌の動向調査はほとんど行われていないのが現状である。また、高齢者介護施設における感染予防／管理マニュアルは、その施設の特性により独自のマニュアルを作成することが推奨されているが、各施設の施設特性あるいは利用者属性による耐性菌保菌リスクや伝播リスクが明確でないために、マニュアルを作るためのエビデンスがほとんど無い。さらに、高

齢者介護施設では感染対策に対する加算などの措置がなく感染対策に割ける資金が限られており、大量の個人防護具を消費するような大規模病院型の感染対策をそのまま受け入れることは困難と予測できる。以上より、高齢者介護施設における薬剤耐性菌保菌の実態調査を行い、リスクとなる施設特性および利用者特性を明らかにすれば、特性に合った薬剤耐性菌の制御方法を明らかにすることが可能と考えた。本研究では、第一段階として特別養護老人ホーム（特養）における鼻腔・咽頭および糞便からの薬剤耐性菌保菌の実態を明らかにし、薬剤耐性菌保菌のリスク因子を抽出することを目的とする。

B. 研究方法

1) 高齢者介護施設における薬剤耐性菌保菌の実態調査

特養 A, B, C および D に入居している利用者のうち同意が得られた利用者を調査対象とした。鼻腔・咽頭からの検体採取は鼻腔および

咽頭を滅菌綿棒（Puritan® Opti-Swab : SUGIYAMAGEN）で拭い、その綿棒を直接薬剤耐性菌の選択培地にそれぞれ接種し、37℃にて一昼夜培養した。便検体は排便後もしくは排便介助の際に糞便を採便コンテナに採取し、鼻腔・咽頭と同様の方法で培養した。

発育した菌はグラム染色、カタラーゼ試験、オキシダーゼ試験を施行、これらの結果とMALDI バイオタイパー（BECKMAN COULTER）およびマイクロスキャン WalkAway 96 Plus（BECKMAN COULTER）の同定結果を基に菌種決定を行う。

2) 保菌リスク因子の解析

介護カルテおよび介護・看護職員からのヒアリングを元に検体を採取した利用者の情報収集を行った。利用者属性は、年齢、性別、検体採取時から1ヶ月以内の抗菌薬投与の有無、食事介助（feeding care）の有無、トイレ介助（toilet care）の有無、移乗介助（transfer care）の有無、入浴介助（bathing care）の有無、喀痰吸引や褥瘡処置などの医療処置の有無、尿道留置カテーテルや胃ろうなどの医療デバイス装着の有無、入所前の入院歴、入所前の介護施設利用歴（入所歴）、入所後の入院歴、最終の採血データ（血清総蛋白；serum total protein [TP]、血清アルブミン；serum albumin [Alb]）、入所期間とした。

施設特性の情報収集は施設長もしくは看護主任または介護主任にアンケート調査を依頼し、その施設の形態、入居者の介護状況、医療処置を要する利用者の割合、体位交換車や配薬車の使用などについて調査する。

収集した利用者特性と施設特性が薬剤耐性菌の検出率と相関関係があるか否かを検証する。

（倫理面への配慮）

研究概要の書面を調査対象施設に掲示する

と共に施設の利用者ならびに代諾者（ご家族の方）に施設職員から配布する。自己決定が可能な利用者については、書面の内容を確認し、自筆もしくは代筆で署名をしたことにより同意を得たものとする。代諾者による同意の場合は、ご家族の面会の際などに施設職員から研究概要を手渡し、内容を確認の上、代諾者の署名によって同意を得たものとする。

本調査は、利益相反については東海大学の利益相反マネジメント委員会へ申告し承認されており、東海大学医学部付属病院群の臨床研究審査委員会にてその科学性・倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果、病院長より実施の承認が得られている。

C. 研究結果

調査全体の概要を図1に示す。現在は朱筆の四角で示した調査を実施しており、調査予定である4施設のうち、鼻腔・咽頭の保菌調査は2施設が終了しており、便検体の採取はこれから実施する段階である。リスク因子の解析は1施設終了時のデータのみを示す。

1) 高齢者介護施設における薬剤耐性菌保菌の実態調査

施設Aにおける保菌調査では、28名の保菌調査を行い、10名（35.7%）の利用者から薬剤耐性菌を検出した。その内訳としては、MRSAが1名（3.6%）、Extended-Spectrum β -lactamase（ESBL）選択培地に発育したブドウ糖非発酵菌類が2名（7.1%：*Chryseobacterium indologenes*、*Ochrobactrum anthropi*各1名）で、*Enterococcus casseliflavus*が1名（3.6%）、MRCNS（*Staphylococcus auricularis*、*Staphylococcus lugdunensis*、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus hominis*）が8名（28.6%）、*Corynebacterium striatum*が1名（3.6%）であった。

施設 B では 14 名の保菌調査を行い、*Pseudomonas aeruginosa* が 1 名 (7.1%)、MRCNS (*Staphylococcus epidermidis*) が 1 名 (7.1%)、*Stenotrophomonas maltophilia* が 2 名 (14.3%) であった。

施設 C および D は令和 2 年 2 月より順次調査を行う予定であったが、新型コロナウイルス (COVID-19) の感染拡大に伴い、調査対象施設で面会制限が実施され、職員以外の入館が不可となったことから、延期を余儀なくされている。便検体の採取も令和 2 年 3 月から施設 D で調査を開始する予定であったが、同様の理由で延期を余儀なくされている。

2) 保菌リスク因子の解析

施設 A で調査した 28 名の平均年齢は 89.2 歳で男性が 3 名 (10.7%)、女性が 25 名 (89.3%) で、検体採取時から 1 か月以内に抗菌薬投与が行われていた者はいなかった。医療処置としては日常的に喀痰吸引処置が行われていた利用者が 3 名 (10.7%) で褥瘡処置が行われている者はいなかった。医療デバイスを装着していた利用者は尿路カテーテルが 2 名 (7.1%) で、気管切開されている者、点滴留置されている者はいなかった。最終の採血データでは TP の平均値が 6.6g/dl (最大値 7.8 g/dl, 最小値 5.4 g/dl)、Alb の平均値は 3.8 g/dl (最大値 4.2 g/dl, 最小値 2.6 g/dl) と栄養状態はほとんどの利用者が良好であった。入居期間は 0.5 年～10.5 年、平均 4.1 年 (中央値 4.5, 最頻値 4.5) であった。生活介助ごとによる保菌率の比較では、生活介助が必要であった利用者の保菌率 (食事 50.0%、排泄 42.1%、移乗 42.1%) は介助なしの利用者の保菌率 (食事 31.8%、排泄 22.2%、移乗 22.2%) よりも高い傾向を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。入院歴の有無別の保菌率 (有 33.3%、無 40.0%)、入所歴の有無別 (有 33.3%、無 38.5%)、入院歴と入所歴が共にある利用者とそれ以外の利用者 (有 44.4%、無

31.2%)、入院歴もしくは入所歴のいずれかがある利用者といずれもない利用者 (有 38.1%、無 28.6%) の比較を行ったが、いずれも同程度の保菌率であり、統計学的な有意差は認められなかった。入居期間別の保菌率では 4 年を超えた利用者の保菌率 (31.3%) と 4 年未満の利用者の保菌率 (41.7%) を比較したところ、入所期間が短い (4 年未満) 群の方が保菌率は高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。介護度が 4 もしくは 5 の利用者の保菌率 (53.8%) は介護度が 3 以下の利用者の保菌率 (20.0%) よりも高率であったが、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.06$: chi-square test)。

施設特性のアンケート調査は便検体を採取する時点での回答となっているため、現時点では施設特性に関する情報・解析結果はない。

D. 考察

鼻腔・咽頭の薬剤耐性菌保菌の調査は、1 施設終了時点のデータでは、最も保菌率に差が見られたリスク因子は介護度 4 以上の群 (53.8%) とそれ未満の群 (20.0%) であった。今後更なるデータの蓄積が必要であるが、一般的に推測されているように介護度の高い高齢者は、薬剤耐性菌の保菌リスクが高い可能性が示唆された。その他の因子は、現段階では、いずれにおいても保菌率に大きな違いがなく統計的有意差も認められなかった。しかし、今後調査を継続し、調査施設数および対象者の人数を増やすことによって何らかの保菌因子を見出すことが出来る可能性が高いと考えた。

施設 A から検出された薬剤耐性菌のうち、医療関連感染で問題となる耐性菌は MRSA の 1 名 (3.6%) のみであり、施設 B においても *P. aeruginosa* が 1 名 (7.1%) のみであった。全数調査でないため、確証は得られないが、施設 A および B の施設内で薬剤耐性菌が蔓延している可能性は高くないと考えられた。今回の

調査対象者は、抗菌薬投与を行っていた者がいなかったこと、栄養状態が比較的良好であったこと、侵襲性の大きな処置（気管切開や褥瘡処置）を受けている者がいなかったことなど、日常生活介助以外のリスクがない対象者のみであった。特養は医師が常駐していないことから、提供できる医療処置に限りがあり、急性期を脱した利用者しか入居出来ない。また、医療処置が必要な入居者の人数を制限している施設が多いため、特養の利用者は、介護度は高いが、その他のリスク因子のない者が多い。実際に施設 A の調査対象者は TP の平均値が 6.6g/dl、Alb の平均値は 3.8 g/dl と栄養状態はほとんどの利用者が良好であり、抗菌薬が投与されている利用者もいなかった。施設 B においても同様の傾向が見られたことから、さらなる検討が必要と思われるが、特養では鼻腔・咽頭保菌に関しては、薬剤耐性菌は蔓延しにくい可能性があるとして示唆された。

鼻腔・咽頭の保菌調査では 2 施設実施しても ESBL 産生菌は検出されなかった。我が国の複数介護施設において糞便検体の保菌調査を実施したところ、施設により異なるものの 9.7%～52.4%の割合で ESBL 産生菌が検出されたとの報告があることから、糞便検査の結果により保菌リスク因子は大きく変わる可能性がある。

また、糞便検体からの ESBL 産生菌の検出率は施設により大きく異なることから、施設特性の調査結果と合わせて検討することが重要と考えられる。

E. 結論

現時点の調査結果では、明らかな薬剤耐性菌保菌に関連する因子を見いだせなかった。今後の調査を継続し、対象者の人数を増やすことで何らかの保菌因子を見出すことが出来る可能性が高いと考えた。薬剤耐性菌の保菌因子を明らかにすれば、施設特性や利用者特性に合った

感染対策が行えるようになると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小椋 正道, 阿部 敏子 他:高齢者介護施設における多剤耐性菌保菌の実態と保菌リスク因子の検討. 室内環境. 2019. 22 (2) ; 177-184

2. 学会発表等

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

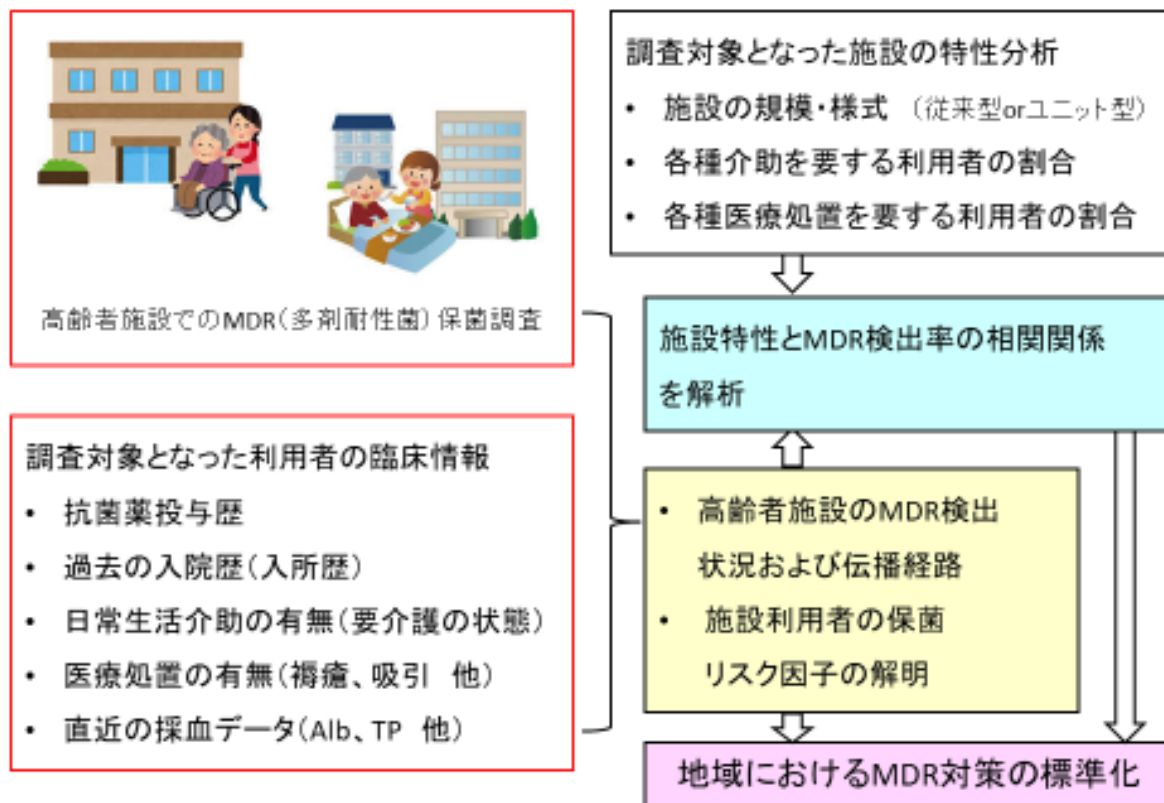
なし

3. その他

なし

図1 本研究の調査概要

高齢者施設の耐性菌保菌の実態調査と利用者・施設特性との相関関係を解析



適正な抗菌薬選択のための Diagnostic Stewardship の工夫と標準化に関する研究

研究分担者 清祐 麻紀子 九州大学病院 検査部 副臨床検査技師長

研究要旨

薬剤耐性菌対策において、微生物検査室からの情報は不可欠である。近年、Antimicrobial stewardship program (ASP) に Diagnostic stewardship (DS) を組み合わせた取り組みが重要であることが報告されている。DS は検査前の適切な検体採取から検査後の感染症診療に有用な報告までを含む、微生物検査室が改めて見直すべき内容である。しかし、地域や施設ごとに医療環境が異なる中で、各微生物検査室では施設間差があるのが現状であり、微生物検査の標準化は難しい課題として認識されてきた。

本研究では、細菌検査室の標準化に向けて DS ガイド（案）を作成し、微生物検査の標準化が適正な抗菌薬の選択や、薬剤耐性菌対策に有用な取り組みになることを目指す。

A. 研究目的

AMR 対策や Antimicrobial stewardship program (ASP) に臨床検査技師も参加するなかで、微生物検査室に求められる役割は変化している。従来の検査に加え、検体の品質管理、遺伝子検査、質量分析機器を用いた迅速検査、正確で精度の高い検査が求められている。これらは Diagnostic stewardship (DS) として、ASP と組み合わせるべき重要な課題である。DS は検査前の適切な検体採取から検査後の感染症診療に有用な報告までを含む、微生物検査室が改めて見直すべき内容であるが、2016 年に提示された WHO の提言でも、DS のコンセプトはまだ十分に認識されていないと記載されている。さらに、国内の微生物検査室は、地域や施設ごとに医療環境が異なる状況にあり、微生物検査の標準化は難しい課題として認識されてきた。

本研究では、細菌検査室の標準化に向けて DS ガイド（案）を作成し、検査室の標準化が、適正な抗菌薬の選択や薬剤耐性菌対策に有用な取り組みになることを目指す。

B. 研究方法

微生物検査における業務フローにおいて、施設の現状調査を行った。DS に関する理解や、今後取り組むべき微生物検査室の課題、検査前に関連する品質評価、検査におけるコメント、中間報告や薬剤耐性菌検査をどこまで実施するか等の条件、検査後における Selective reporting や報告書の見直しについて、アンケートや報告書を回収した。現状調査の結果から、DS ガイド(案)作成に向けての課題と、作成を開始する。

（倫理面への配慮）

本研究は検査体制の整備に関する研究であり、個人が識別可能なデータは取り扱わない。データを公表する際には、施設名が特定できないよう配慮し、データの漏洩等のセキュリティ対策を徹底した。

C. 研究成果

複数施設へのアンケート調査などをまとめ、DS の理解や、現状で実施できていることや今

後の課題などを調査した。

2019年5月に国公立感染対策協議会の技師部会で全国53施設に実施した調査では、DSの理解度は66%であった。また、AMR対策における微生物検査の今後取り組むべき課題として、検体の品質管理や、報告時のコメントが挙げられた。実際に検体のリジェクションルールを導入している施設は79%であり、今後、導入を考えている施設が18.6%であった。Selective reportingを導入している施設は24%、今後、実施を考えている施設は11%であった。

また、地域、施設規模が異なる複数施設に報告書に記載している内容を調査した結果、グラム染色報告における菌量の表記方法の違いや、様々なコメントを比較することができた。薬剤感受性検査結果の報告方法や、総合コメントについても、施設ごとの特徴が見られた。

調査の結果、DSの理解度は大学病院の微生物検査室でも100%ではなく、DSの取り組みは施設ごとの差を認めた。また、検体の品質管理は実施していても臨床にフィードバックできていない現状や、臨床に伝わりにくい報告書が使用されているなどの課題が明らかになった。

D. 考察

現状調査において、DSの理解度は十分でなく、今後さらにDSの理解度を広めていく活動の必要性が示唆された。また、Selective reportingの導入は、施設の状況により大きく異なることが想定され、使用する自動機器や、検査システムの状況にもよることから、Selective reportingについてDSガイド(案)に記載する際には、CLSIのGroup category (Group A: 原則報告, Group B: 選択的報告, Group C: 補助的報告)を採用する例等を記載するように再考する。

また、アンケート結果より、多くの微生物検

査室では、微生物検査室に求められている変革を意識しており、標準化を求めていることも判明した。実際の各施設におけるAMR対策やASPの活動のなかで、微生物検査情報の活用には施設間差が認められ、この施設間差を見直すためにも微生物検査の標準化が必要であり、DSガイド(案)の導入により、微生物検査室からの報告書が、感染症治療や感染制御に有用な情報になると考えられる。

DSガイド(案)の項目としては、検査前、検査、検査後の過程のなかで、従来の微生物検査室が実施できていなかった品質管理や、リジェクションルール、臨床に有用な報告時のコメント等についてまとめ、施設の規模によらず実施できる内容をリストアップし、感染症診療時に微生物検査室からの情報が適切に役立つ内容で作成していく。

E. 結論

得られた現状調査から、DSガイド(案)の項目を挙げ、具体的なガイドの内容を組み立てていく。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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
飯沼 由嗣	第10章各疾患の栄養管理「感染症～敗血症を中心に」	岡田 晋吾	キーワードでわかる臨床栄養	羊土社	東京都	2020	281-285

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
Maeda M, <u>Muraki Y</u> , Anno Y, Sawa A, Kusama Y, Ishikane M, Ohmagari N, <u>Ohge H</u> .	Development of the predicted and standardized carbapenem usage metric: Analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination payment system data.	J Infect Chemother	26 (6)	633-5	2020
Kitagawa H, Tadera K, Hara T, Kashiyama S, Mori M, <u>Ohge H</u> .	Efficacy of pulsed xenon ultraviolet disinfection of multidrug-resistant bacteria and <i>Clostridioides difficile</i> spores.	Infect Dis Health		Online ahead of print	2020
Kitano H, Shigemoto N, Kobayashi Y, Hara T, Seiya K, Omori K, Shigemura K, Teishima J, Fujisawa M, Matsubara A, <u>Ohge H</u> .	Indwelling catheterization, renal stones, and hydronephrosis are risk factors for symptomatic <i>Staphylococcus aureus</i> -related urinary tract infection.	World J Urol		Online ahead of print	2020
Kitagawa H, <u>Ohge H</u> , Yu L, Kayama S, Hara T, Kashiyama S, Kajihara T, Hisatsune J, Sueda T, <u>Sugai M</u> .	<i>Aeromonas dhakensis</i> is not a rare cause of <i>Aeromonas</i> bacteremia in Hiroshima, Japan.	J Infect Chemother	26 (2)	316-20	2020
Le MN, Kayama S, Yoshikawa M, Hara T, Kashiyama S, Hisatsune J, Tsuruda K, Onodera M, <u>Ohge H</u> , Tsugakuni K, <u>Sugai M</u> .	Oral colonisation by antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among long-term care facility residents: prevalence, risk factors, and molecular epidemiology.	Antimicrob Resist Infect Control	9 (1)	45	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aziz F, Hisatsune J, Yu L, Kajimura J, Sato'o Y, Ono HK, Masuda K, Yamaoka M, Salasia SIO, Nakane A, <u>Ohge H</u> , Kusunoki Y, <u>Sugai M</u> .	<i>Staphylococcus aureus</i> Isolated from Skin from Atopic-Dermatitis Patients Produces Staphylococcal Enterotoxin Y, Which Predominantly Induces T-Cell Receptor V α -Specific Expansion of T Cells.	Infect Immun	88 (2)	e00360 -19	2020
Nishi H, Hosomi N, Ohta K, Aoki S, Nakamori M, Nezu T, Shigeishi H, Shintani T, Obayashi T, Ishikawa K, Kinoshita N, Shiga Y, Sugiyama M, <u>Ohge H</u> , Maruyama H, Kawaguchi H, Kurihara H.	Serum immunoglobulin G antibody titer to <i>Fusobacterium nucleatum</i> is associated with unfavorable outcome after stroke.	Clin Exp Immunol	200 (3)	302-9	2020
Kitagawa H, Mori M, Kashiyama S, Sasabe Y, Ukon K, Shimokawa N, Shime N, <u>Ohge H</u> .	Effect of pulsed xenon ultraviolet disinfection on methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> contamination of high-touch surfaces in a Japanese hospital.	Am J Infect Control	48 (2)	139-42	2020
Kitagawa H, <u>Ohge H</u> , Hisatsune J, Masuda K, Aziz F, Hara T, Kuroo Y, <u>Sugai M</u> .	Low incidence of <i>Staphylococcus argenteus</i> bacteremia in Hiroshima, Japan.	J Infect Chemother	26 (1)	140-3	2020
Kitano H, Teishima J, Shigemura K, <u>Ohge H</u> , Fujisawa M, Matsubara A.	Current status of countermeasures for infectious diseases and resistant microbes in the field of urology.	Int J Urol	26 (12)	1090-8	2019
Tetsuka N, Iguchi M, Matsumoto A, Oka K, Morioka H, Tomita Y, <u>Yagi T</u> .	Molecular epidemiology and acquisition risk factor of carbapenemase-producing <i>Enterobacter cloacae</i> complex.	Antimicrobial Resistance & Infection Control	8	126-126 (1-10)	2019

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamura K, Kitaoka K, Kimura K, Wachino JI, Kondo T, <u>linuma Y</u> , Murakami N, Fujimoto S, Arakawa Y.	Spread of seb-Positive Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> SCCmec Type II-ST764 Among Elderly Japanese in Nonacute Care Settings.	Microb Drug Resist.	25	915-24	2019
柳原 克紀, <u>飯沼由嗣</u> , 菅野 みゆき, 石井 良和, 金子 幸弘, 萱場 広之, 小佐井 康介, 菅原 えりさ, 森永 芳智, <u>八木 哲也</u> , 山岸 由佳, 渡邊 都貴子.	多剤耐性菌感染制御委員会からの多剤耐性グラム陰性桿菌の感染管理に関連するアンケート報告.	日本環境感染学会誌	34	260-9	2019
西田 祥啓, 多賀 允俊, 河合 泰宏, 野田 洋子, 中川 佳子, <u>飯沼 由嗣</u> , 丹羽 修.	年齢層別化アンチバイオグラムの作成およびその意義に関する検討.	日本環境感染学会誌	34	115-21	2019
永田 勝宏, 田中 佳, 松本 正美, 橋本 綾, 山口 文苗, 中川 静代, 柳田 善為, <u>飯沼 由嗣</u> .	小児尿沈渣にみられるトスフロキサシン結晶及び同結晶円柱の特徴.	医学検査	68	751-7	2019
小椋 正道, 阿部 敏子, 大島 利夫, 大楠 清文, 松木 秀明, 藤本 修平.	高齢者介護施設における多剤耐性菌保菌の実態と保菌リスク因子の検討.	室内環境	22 (2)	177-84	2019

学会発表

発表者氏名	発表タイトル名	学会名	開催場所	開催年月
森 美菜子, 北川 浩樹, 檜山 誠也, 右近 清子, 佐々邊 やよい, 下川 直美, 吉松 由香里, 久保 有子, <u>大毛 宏喜</u> .	紫外線照射装置による環境消毒の院内感染予防効果	第35回日本環境感染学会総会・学術集会	神奈川県横浜市	2020.02
吉川 峰加, 鹿山 鎮男, 荒井 千夏, 津賀 一弘, <u>大毛 宏喜</u> , <u>菅井 基行</u> .	広島県内のある介護療養病床における口腔内薬剤耐性菌の保菌調査	第35回日本環境感染学会総会・学術集会	神奈川県横浜市	2020.02
<u>八木 哲也</u>	地域連携活動面から	第35回日本環境感染学会総会・学術集会	神奈川県横浜市	2020.02

発表者氏名	発表タイトル名	学会名	開催場所	開催年月
原 稔典, 鈴木 広道, 大柳 忠智, 上村 佳 一, 宇敷 明人, 川端 直樹, 後藤 美紀, 飛 田 征男, 檜山 誠也, 國島 広之, <u>大毛 宏 喜.</u>	多施設性能評価試験：糞便 検体中の <i>Clostridioides</i> <i>difficile</i> 毒素遺伝子検出	第 31 回日本臨床微生物 学会総会・学術集会	石川県 金沢市	2020.01 -2020.02
木場 由美子, 繁本 憲文, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 原 稔典, 奥村 由美子, 檜山 誠也, 大森 慶太郎, 北野 弘之, 横崎 典 哉, <u>大毛 宏喜.</u>	カルバペネーゼ遺伝子 (<i>cfIA</i>) を保有する血液由来 <i>Bacteroides fragilis</i> の薬剤 感受性と抗菌薬選択	第 31 回日本臨床微生物 学会総会・学術集会	石川県 金沢市	2020.01 -2020.02
池田 光泰, 鹿山 鎮 男, 久恒 順三, 于 連升, 田寺 加代子, 原 稔典, 檜山 誠也, 荒井 千夏, 小松澤 均, <u>菅井 基行, 大毛 宏喜.</u>	中国地区で検出されたカル バペネム耐性大腸菌の分子 疫学解析	第 31 回日本臨床微生物 学会総会・学術集会	石川県 金沢市	2020.01 -2020.02
<u>八木 哲也</u>	薬剤耐性グラム陰性菌感染 症の制御に向けて－抗菌薬 適正使用と感染対策－	第 31 回日本臨床微生物 学会総会・学術集会	石川県 金沢市	2020.01 -2020.02
池田 光泰, 桑原 隆 一, 荒井 千夏, 于 連升, 久恒 順三, 鹿 山 鎮男, 小松澤 均, <u>菅井 基行, 大毛 宏 喜.</u>	広島県における ESBL 酸性 菌と CRE 検出の年次推移 (2008-2018)	第 67 回日本化学療法学 会西日本支部総会	静岡県 浜松市	2019.11
Kitagawa H, Hisatsune J, <u>Ohge</u> <u>H, Sugai M.</u>	The Changing Epidemiology of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus Aureus</i> Causing Bacteremia in Hiroshima, Japan During 2008-2017	ID Week 2019	Washing ton,DC.	2019.10
Fatkhanuddin Aziz, Hisatsune J, Kajimura J, Liansheng Yu, Sato'o Y, Ono H, Nakane A, Yamaoka M, Kusunoki Y, Komatsuzawa H, <u>Ohge H, Sugai M.</u>	TCR sequencing facilitates the characterization of human T-cells activation manner following staphylococcal superantigen stimulation	第 64 回日本ブドウ球菌 研究会	長崎県 佐世保市	2019.08

発表者氏名	発表タイトル名	学会名	開催場所	開催年月
北川 浩樹, <u>大毛 宏喜</u> , 久恒 順三, <u>菅井 基行</u> .	広島大学病院における血液培養由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の臨床学的変化	第 64 回日本ブドウ球菌研究会	長崎県佐世保市	2019.08
増田 加奈子, 久垣 順三, <u>大毛 宏喜</u> , <u>菅井 基行</u> .	皮膚感染症由来オキサシリン感受性 <i>mecA</i> 陽性黄色ブドウ球菌の解析	第 67 回日本化学療法学会総会	東京都	2019.05
北野 弘之, 繁本 憲文, 梶原 俊毅, 久保有子, 田寺 加代子, 原 稔典, 長岡 里枝, 木場 由美子, 檜山 誠也, 小野寺 一, <u>大毛 宏喜</u> .	グラム陽性連鎖球菌の菌血症における抗菌投与期間の比較検討	第 67 回日本化学療法学会総会	東京都	2019.05
田寺 加代子, 板井 純治, 木場 由美子, 長岡 里枝, 原 稔典, 檜山 誠也, 小野寺 一, 京 道人, 横崎 典哉, 志馬 伸朗, <u>大毛 宏喜</u> .	血液培養陽性例に対する迅速診断機器の抗菌薬選択への影響	第 67 回日本化学療法学会総会	東京都	2019.05
北川 浩樹, <u>大毛 宏喜</u> , 原 稔典, 檜山 誠也, 久恒 順三, 鹿山 鎮男, <u>菅井 基行</u> .	<i>A.dhakensis</i> を含めた <i>Aeromonas</i> 菌血症の臨床像の比較	第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会	愛知県名古屋市	2019.04
<u>大毛 宏喜</u> , 有瀬 和美, 泉川 公一, 上地 幸平, 内山 正子, 浦上 宗治, <u>清祐 麻紀子</u> , 潮平 英郎, 竹村 美和, 丹波 隆, 村上 啓雄.	医育期間における AMR 活動の検証—国公立大学の現状	第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会	愛知県名古屋市	2019.04
Tetsuka N, Iguchi M, Matsumoto A, Oka K, Morioka H, Tomita Y, <u>Yagi T</u>	Molecular epidemiology and acquisition risk factor of carbapenemase-producing <i>Enterobacter cloacae</i> complex	第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会	愛知県名古屋市	2019.04
<u>八木 哲也</u>	薬剤耐性菌対策としての感染対策地域連携活動	第 93 回日本感染症学会総会・学術講演会	愛知県名古屋市	2019.04

保菌調査 (2020年5月1日時点報告)

施設	口 腔	検査 人数	耐性菌保有		陽性 コロニー数	ESBL 陽性コロニー数		E.coli 検体数	ESBL E. coli 検体数		S. aureus 保菌者	MRSA 保菌者
			8	21.10%		5	28%		2	2		
高齢者介護福祉施設 1		38	8	21.10%	18	5	28%	2	2	100%	12	8
高齢者介護福祉施設 3		21	2	9.50%	5	0	0%	0	0		3	1
高齢者介護福祉施設 5		50	13	26%	24	5	21%	1	1	100%	25	14
介護保健施設 2		13	5	38.46%	9	1	11%	0	0		6	3
介護保健施設 4		32	6	18.75%	13	2	15%	0	0		12	2

施設	口 腔	カンジダ菌保有	C. albicans		C. glabrata		C. parapsilosis		C. tropicalis	
			19	61.5%	20	52.0%	2 <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td>	2	0	0
高齢者介護福祉施設 1		30	19	61.5%	20	66.7%	2	0	0	0
高齢者介護福祉施設 3		15	10	66.7%	9	60.0%	0	1	1	1
高齢者介護福祉施設 5		33	30	90.9%	13	39.4%	1	0	0	0
介護保健施設 2		12	11	91.7%	7	58.3%	0	0	0	0
介護保健施設 4		21	20	95.2%	6	28.6%	0	0	0	0

施設	便	検査 人数	耐性菌保有		陽性 コロニー数	ESBL 陽性コロニー数		E.coli 検体数	ESBL E. coli 検体数		ESBL 陽性 E. coli 保有者
			28 <td>73.50%</td> <th>38</th> <td>61%</td> <th>36</th> <td>36</td> <th>34</th> <td>94.40%</td> <th>23</th> <td>61%</td>	73.50%		38	61%		36	36	
高齢者介護福祉施設 1		38	28	73.50%	62	38	61%	36	34	94.40%	23
高齢者介護福祉施設 3		21	11	52.40%	15	4	27%	4	4	100%	3
高齢者介護福祉施設 5		50	39	78%	70	47	67%	42	41	97.60%	28
介護保健施設 2		13	3	23.10%	15	5	33%	3	3	100%	2
介護保健施設 4		32	9	28.10%	28	9	32%	9	9	100%	9


耐性菌保有：検体数のうち、ESBL・SuperCARBAで陽性になった件数

RESEARCH

Open Access



Molecular epidemiological analysis and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex in a Japanese university hospital

Nobuyuki Tetsuka^{1,2}, Aki Hirabayashi³, Akane Matsumoto¹, Keisuke Oka^{1,2}, Yuki Hara^{2,4}, Hiroshi Morioka¹, Mitsutaka Iguchi¹, Yuka Tomita¹, Masato Suzuki³, Keigo Shibayama⁵ and Tetsuya Yagi^{1,2*} 

Abstract

Background: To clarify the molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex (CREC) and the risk factors for acquisition of carbapenemase-producing *E. cloacae* complex (CPEC).

Methods: Using clinical CREC isolates detected in a Japanese university hospital over 4 years, carbapenemase production was screened with phenotypic methods. Carbapenemase genes were analysed by PCR and sequencing. Molecular epidemiological analyses were conducted with repetitive extragenic palindromic (REP)-PCR and multilocus sequence typing (MLST). CRECs were identified to the subspecies level by *hsp60* sequencing. Whole-genome sequencing of plasmids was conducted. A case-control study was performed to identify risk factors for acquisition of CPEC among patients with CREC.

Results: Thirty-nine CRECs including 20 CPECs carrying *bla*_{IMP-1} were identified. Patients with CPEC had longer hospital stay before detection (26.5 days vs. 12 days, $p = 0.008$), a urinary catheter (odds ratio [OR], 5.36; 95% confidence interval [CI], 1.14–30.9; $p = 0.023$), or intubation (OR, 7.53; 95% CI, 1.47–53.8; $p = 0.008$) compared to patients without CPEC. Four genetically closely related CPEC clusters were observed, which showed that three of four CPEC clusters corresponded to *E. asburiae* (ST 53), *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii* (ST 113 and ST 1047) and *E. cloacae* subsp. *cloacae* (ST 513) by MLST and *hsp60* sequencing. Seven representative plasmids shared structures with class I integron containing *bla*_{IMP-1} and IncHI2A replicon type.

Conclusions: A longer hospital stay, presence of a urinary catheter, and intubation are risk factors for CPEC acquisition. In addition to horizontal transmission of genetically indistinguishable CPECs, IncHI2A plasmid carrying *bla*_{IMP-1} appeared to be transferred among genetically different ECs.

Keywords: Molecular epidemiology, Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Enterobacter cloacae* complex, β -Lactamase, Carbapenemase, Repetitive extragenic palindromic polymerase chain reaction, Multilocus sequence typing, Whole-genome sequencing, Plasmid

* Correspondence: tyagi@med.nagoya-u.ac.jp

¹Department of Infectious Diseases, Nagoya University Hospital, 65 Tsurumai, Nagoya, Aichi 466-0065, Japan

²Department of Infectious Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

The emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), especially carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE), has been increasing worldwide and is a clinical and public health threat [1]. Since September 2014, CRE infectious diseases have been involved in Category V Infectious Diseases identified by the Act on Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients Suffering Infectious Diseases in Japan. The National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases and Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan have been implemented for CRE using the criteria of either meropenem-minimum inhibitory concentration (MIC) ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or cefmetazole-MIC ≥ 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, in addition to imipenem-MIC ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The annual report from JANIS 2017 showed that the prevalence of CRE is relatively low (0.27%). About half of CRE involves *Enterobacter* species (mainly *Enterobacter cloacae* complex (EC)). IMP-type β -lactamase is the most common carbapenemase in Japan [2, 3]. The latest results of surveillance of Japanese CRE in 2017 revealed that 239 CPE strains (28%) were detected, and 227 CPE strains carried *bla*_{IMP}, of which EC was the most common (74 strains). The IMP genotype was assessed in some strains, and IMP-1 (44%) and IMP-6 (56%) were detected [4].

CRE has been analysed predominantly in *Klebsiella pneumoniae* (KP) because of the initial global spread of CRE of KPC-type β -lactamase-producing KP strains. Most CRE research has focused on frequently detected species such as KP and *Escherichia coli* [5]. Among CRE, CPE bacteremia has a four-fold higher mortality rate within 14 days comparing to non-CPE CRE bacteremia [6]. It has been suggested that CPE is more likely to spread than non-CPE, and it is listed as one of the important research themes for infection control [7]. Recent meta-analyses of the clinical epidemiology of CRE showed that CREC is the second most common species among the studies that focused on a single species of the *Enterobacteriaceae* family [8]. In Japan as well, CREC is the second major species of CRE, and molecular characterization of CREC clinical isolates has been reported [9–11]. Further understanding of the molecular epidemiology of CREC and investigation of carbapenemase gene-carrying plasmids, which is the most important resistance mechanism of transmission, are needed to prevent the spread of CREC.

This study aimed to clarify the molecular epidemiology of CPEC isolates and their plasmids carrying carbapenemase genes detected in Nagoya University Hospital (NUH) and to analyse the risk factors for CPEC acquisition compared with CREC without carbapenemase production.

Methods

Study design and population

This was a single-centre, retrospective, observational study of hospitalized patients with positive cultures of CREC from April 1, 2012 to March 31, 2016 at NUH, a 1,035-bed tertiary acute care hospital in Japan. The first CREC isolate from a patient at NUH during the study period that met the CRE surveillance definition in Japan was included [3]. A case-control study was conducted to identify risk factors for acquisition of CPEC between patients who acquired CPEC and those who acquired non-CPEC.

Data collection

Patient information was retrieved from patient electronic medical records. The parameters included demographics, background conditions and comorbidities, recent health care-associated exposure (such as stays in health care facilities), invasive procedures, the presence of indwelling devices, exposure to antimicrobials within 3 months prior to isolation of CREC, and the clinical outcome. Infectious clinical diagnosis was determined according to the information present in medical charts recorded by the attending doctor. The patients were determined to be colonisers if they did not have any signs or symptoms of infection based on information in their medical charts.

Microbiological methods

Primary identification of bacterial species and antimicrobial susceptibilities was performed using an automated identification and susceptibility testing system (MicroScan WalkAway; Beckman Coulter, Brea, CA, USA) according to Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines (document M100-S22), with dry plates (Beckman Coulter) in each case. EC isolates that showed either meropenem-MIC ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or cefmetazole-MIC ≥ 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, in addition to imipenem-MIC ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, according to the definition by the Act on Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients Suffering Infectious Diseases for CRE in Japan, were included [3].

Screening of carbapenemase and sequencing of the carbapenemase gene

CRECs were screened to detect carbapenemase production using disc synergy tests, specific inhibitors, and the modified carbapenemase inactivation method (mCIM) [12]. All mCIM-positive CRECs were screened for the presence of *bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-2}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{VIM-2}, and *bla*_{KPC} genes using PCR with primers as previously described [13–15]. When an isolate tested positive for the carbapenemase gene, its PCR product was sequenced at a commercial laboratory (Eurofin Genomics, Tokyo,

Japan) and assembled with Sequencher DNA sequence analysis software (Gene Codes, Ann Arbor, MI, USA). Using its consensus sequence, the type of IMP was determined with BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Repetitive extragenic palindromic polymerase chain reaction (REP-PCR)

DNA was isolated with an UltraClean Microbial DNA isolation kit (MoBio, San Diego, CA, USA) and used for experiments with the *Enterobacter* spp. fingerprinting kit (bioMérieux Japan, Tokyo, Japan) per the manufacturer's procedure. PCR products were separated by electrophoresis using microfluidic lab-on-a-chip (Agilent Bioanalyzer 2100; Agilent, Santa Clara, CA, USA). Results were analysed using DiversiLab (bioMérieux Japan) on-line software employing the Pearson correlation method, which places more emphasis on the presence or absence of bands than on their intensity. ECs with a similarity of fingerprinting less than 95% were considered genetically different, and isolates with a similarity of >98% were considered indistinguishable [16]. Isolates with a similarity between these values were judged manually using the pattern overlay option in the software. Isolates that were indistinguishable by DiversiLab testing belonged to clusters, and horizontal transmission was defined when an indistinguishable CREC was detected in different patients.

hsp60 PCR and sequencing

Amplification of *hsp60* was accomplished using previously described primers and conditions [17] with DNA extracted with the Cica Geneus DNA Extraction Reagent (Kanto Chemical, Tokyo, Japan). DNA sequencing was performed at a commercial laboratory (Eurofin Genomics) and assembled with Sequencher DNA sequence analysis software (Gene Codes). Based on the neighbour-joining tree of the *hsp60* sequences, detailed bacterial names were determined from 12 genetic clusters and an unstable sequence crowd using ClustalW (<http://clustalw.ddbj.nig.ac.jp/>). Reference strains and type strains were used for neighbour-joining tree of the *hsp60* sequences, and the genotypes were determined according to Hoffmann et al [17]. To identify members of *E. cloacae* complex to subspecies level, species and subspecies were referred to Chavda et al based on *hsp60* cluster result [18].

Multilocus sequence typing (MLST)

DNA was isolated with Cica Geneus DNA Extraction Reagent (Kanto Chemical). Seven housekeeping genes were amplified using primer sets according to the method previously reported [18, 19]. DNA sequencing was performed at a commercial laboratory (Eurofin

Genomics) and assembled with Sequencher DNA sequence analysis software (Gene Codes). Using its consensus sequence, the sequence type (ST) was determined with the *Enterobacter cloacae* locus/sequence definitions database (https://pubmlst.org/bigsdb?db=pubmlst_ecloacae_seqdef). If the sequence did not match the existing ST, new alleles and MLST profiles were registered in the *Enterobacter cloacae* locus/sequence definitions database (https://pubmlst.org/bigsdb?db=pubmlst_ecloacae_seqdef).

Whole-genome sequencing

Plasmids carrying *bla*_{IMP-1} from seven representative isolates were subjected to whole-genome sequencing analysis on a MiniSeq system (Illumina, San Diego, CA, USA), and MinION nanopore sequencer (Oxford Nanopore Technologies, Oxford, UK) using the SQK-RBK004 kit and R9.4 flowcells to obtain complete sequences of plasmids carrying the *bla*_{IMP-1} gene. De novo assembly was performed with Unicycler [20] or Miniasm [21], error correction using Illumina reads with Unicycler or CLC Genomics Workbench v9.5.3 (QIAGEN, Hilden, Germany), and coding sequence (CDS) annotation with the PATRIC server (<https://www.patricbrc.org>). Linear comparison of *bla*_{IMP-1}-carrying plasmid sequences was performed with BLAST and visualized with Easyfig (<http://mjsull.github.io/Easyfig/>). The *bla*_{IMP-1} gene, other antimicrobial resistance genes, type IV secretion system-associated genes for conjugation detected by the T346Hunter server [22], and mobile gene elements detected from CDS annotations were indicated.

Statistical analysis

All analyses were performed using EZR [23]. The association of categorical variables with CREC patients was performed using Fisher's exact test. For continuous data, Mann-Whitney tests were applied appropriately. Statistical significance was considered when the *p*-value was less than 0.05.

Results

A total of 39 patients with non-duplicate CREC isolates were identified during the study period. Twenty CPECs among 39 CRECs were revealed with mCIM, and *bla*_{IMP-1} was identified in all CPEC isolates with negative PCR results for *bla*_{IMP-2}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{VIM-2}, and *bla*_{KPC}. The annual incidence of the CPEC cases among CREC cases is shown in Fig. 1. The number of CREC cases was six in the first year and ten to eleven cases per year in the subsequent 3 years. About half of CREC was CPEC every year during the study period.

Baseline characteristics and prior health care exposure of the patients with CPEC and non-CPEC are shown in

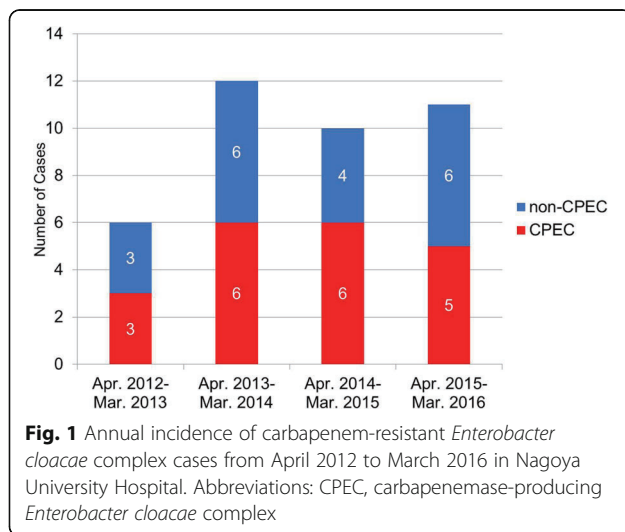


Table 1. CREC isolates were detected most commonly in patients aged 65–79 years old. Almost all individuals had at least one underlying comorbid condition, and approximately 75% had a history of surgery. Patients with CPEC were more likely to have had a longer hospital stay (26.5 days vs. 12 days, $p = 0.008$), to have had a urinary catheter (odds ratio [OR], 5.36; 95% confidence interval [CI], 1.14–30.9; $p = 0.023$), and to have been intubated (OR, 7.53; 95% CI, 1.47–53.8; $p = 0.008$) before a positive culture result.

The distributions of the culture source, infection types, and outcome of CREC cases are shown in Table 2. CRECs were commonly isolated from non-sterile samples (34/39; 87.2%), and CPECs were detected more frequently from sputum than non-CPECs (OR, 4.40; 95% CI, 0.94–25.0; $p = 0.048$). About a half of CREC cases, including five cases (5/39; 12.8%) detected from sterile sites, were considered the cause of infection (21/39; 53.8%), and pneumonia (7/39; 17.9%) and peritonitis (6/39; 15.4%) were the most common.

About half of CREC patients (17/39; 43.6%) required a stay in the intensive care unit within 7 days after CREC was cultured, but no significant difference was found between CPEC and non-CPEC cases. Regardless of the culture source, the mortality rate within 30 days or during hospitalization did not differ significantly between CPEC cases and non-CPEC cases.

A molecular epidemiological study with REP-PCR, *hsp60*, and MLST was performed on all CREC isolates (Fig. 2). REP-PCR differentiated 27 unique genotypes including four CPEC clusters (isolates No. 11–13, No. 15–19, No. 28–29, and No. 30–34) with a similarity cut-off > 95%. Three of four genetically similar CPEC clusters consisted of isolates detected in different years

or from patients without an apparent epidemiological relationship. *hsp60* sequencing analysis revealed 10 of the 12 genotypes described so far.

Isolates belonging to cluster VIII (= *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii*) were the most common, accounting for 33.3% [13] of all isolates, followed by those belonging to cluster I (= *E. asburiae*) (9/39; 23.1%). Only one isolate (2.6%) was not classified in Hoffmann cluster. Cluster VII (= *E. hormaechei* subsp. *hormaechei*), cluster X (= *E. nimipressuralis*) and cluster XII (= *E. cloacae* subsp. *dissolvens*) were not identified in the isolates of this study.

On the other hand, MLST analysis identified 31 unique STs, including 11 novel STs (ST 1043 to ST 1053). Isolates belonging to ST 113 were the most common, accounting for 17.9% (seven) of all isolates, followed by ST 53 (6/39, 15.4%). ST 113 and ST 1047 were different in only one of seven loci with seven single nucleotide polymorphisms. Other STs were different in at least three of seven loci.

Both MLST and *hsp60* sequencing resulted in a similar clustering pattern as REP-PCR and showed four CPEC clusters that corresponded to cluster I (= *E. asburiae*, ST 53), cluster VIII (= *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii*, ST 113 and ST 1047) and cluster XI (= *E. cloacae* subsp. *cloacae*, ST 513).

With reference to the phylogenetic tree, whole-genome sequencing was performed with seven representative strains (isolates No. 6, 11, 20, 28, 30, 32, and 35), and analysis of their plasmids was carried out (Table 3).

Six plasmids except for pNUH14_ECL028_1 had almost identical conjugation elements, mobile elements, and a class 1 integron containing *bla*_{IMP-1}, *aac*(6′)-*I*lc, and *sul*1 (Fig. 3). pNUH14_ECL028_1 also had a class 1 integron containing *bla*_{IMP-1}, *sul*1, and *aac*(6′)-*I*a instead of *aac*(6′)-*I*lc, and did not have identical conjugation elements and mobile elements compared with the other six plasmids. The insertion sequence IS*Kpn*7 was located upstream of a class 1 integron, and the insertion sequence IS1 was located downstream of the integron in five plasmids (pNUH12_ECL006_1, pNUH13_ECL030_1, pNUH15_ECL035_1, pNUH15_ECL032_1 and pNUH15_ECL020_1). All seven plasmids carry heavy metal resistance genes for mercury, arsenic and tellurite. All plasmids except for pNUH15_ECL011_1 carry HipBA toxin/antitoxin system.

The data have been deposited with links to BioProject accession number PRJDB7521 in the DDBJ BioProject database. BioSample metadata are available in the DDBJ BioSample database under accession numbers SAMD00143514 to SAMD00143520. The sequence data of plasmids are available in the DDBJ/EMBL/GenBank databases under the accession numbers AP019382 to AP019388.

Table 1 Baseline characteristics and health care exposure of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex cases

	CREC (n = 39)		Non-CPEC (n = 19)		OR (95% CI)	p
	CPEC (n = 20)					
Baseline characteristics						
Female sex	8		7		1.14 (0.26–5.05)	1
Age (years), median (range)	65	(0–82)	71	(0–89)		0.112
Age group (years)						0.431
0–18	3		1			
19–49	3		1			
50–64	4		2			
65–79	8		13			
≥80	1		2			
Days from admission to positive culture (days), median (range)	26.5	(1–352)	12	(0–52)		0.008
Underlying conditions						
History of surgery	17		12		3.20 (0.58–23.2)	0.155
Any malignancy	6		9		0.49 (0.10–2.12)	0.333
Chronic renal insufficiency	4		4		0.93 (0.15–6.04)	0.939
Neurological disorder	5		3		1.75 (0.28–13.3)	0.695
Congestive heart failure	3		4		0.67 (0.08–4.67)	0.695
Diabetes	3		3		0.94 (0.11–8.11)	1
Transplant recipient	3		1		3.09 (0.22–176)	0.605
Cirrhosis	1		1		0.95 (0.01–78.4)	1
Decubitus or pressure ulcer	0		1			0.487
Chronic lung disease	1		0			1
Liver failure	1		0			1
Urinary tract problems or abnormalities	0		1			0.487
Myocardial infarction	1		0			1
HIV positive	0		1			0.487
Health care exposure						
Administration of antibiotics within 30 days	18		16		1.67 (0.17–22.3)	0.661
Acute care hospitalization within 3 months	10		13		0.47 (0.10–2.03)	0.333
Indwelling devices (2 calendar days prior to culture)						
Central venous catheter	12		7		2.50 (0.60–11.4)	0.205
Nasogastric tube	11		7		2.06 (0.49–9.17)	0.341
Drainage tube	9		8		1.12 (0.27–4.80)	1
Intraperitoneal drainage tube	6		6		0.93 (0.19–4.50)	1
Chest drainage tube	4		1		4.34 (0.38–233)	0.342
Percutaneous transhepatic biliary drainage tube	3		1		3.09 (0.22–176)	0.605
Endoscopic nasobiliary drainage tube	1		2		0.46 (0.007–9.51)	0.605
Urinary catheter	12		4		5.36 (1.14–30.9)	0.023
Intubation (include tracheostomy)	12		3		7.53 (1.47–53.8)	0.008
Haemodialysis	2		4		0.43 (0.03–3.46)	0.407

Note. OR Odds ratio, CI Confidence interval, CREC Carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex, CPEC Carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex

Table 2 Culture source, clinical diagnosis, and outcome among carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex cases

	CREC (n = 39)		OR (95% CI)	p
	CPEC (n = 20)	Non-CPEC (n = 19)		
Culture source				
Sterile site	2	3		
Blood	1	2	0.46 (0.007–9.51)	0.605
Abscess	1	0		1
Vascular graft	0	1		0.487
Non-sterile site	18	16		
Sputum	11	4	4.40 (0.94–25.0)	0.048
Peritoneal fluid (not punctured)	2	4	0.43 (0.03–3.46)	0.407
Urine	1	3	0.29 (0.05–4.02)	0.342
Bile	1	2	0.46 (0.007–9.51)	0.605
Oral swab	0	1		0.487
Stool	2	3	0.60 (0.04–5.96)	0.661
Clinical diagnosis				
Colonisation	11	7	2.06 (0.49–9.17)	0.341
Infection	9	12		
Pneumonia	5	2	2.76 (0.38–33.1)	0.407
Peritonitis	1	5 ^a	0.15 (0.003–1.60)	0.092
Pyelonephritis	0	3		0.106
Bacteremia	1	2 ^a	0.46 (0.007–9.51)	0.605
Cholangitis	1	0		1
Vascular graft infection	0	1		0.487
Abscess	1	0		1
Outcome				
Required intensive care unit stay in the 7 days after positive culture	10	7	1.67 (0.40–7.48)	0.523
Died at the end of the 30-day evaluation	1	2	0.46 (0.007–9.51)	0.605
Among sterile site positive culture	0	1		
Among non-sterile site positive culture	1	1		
Died during hospitalisation	3	2	1.48 (0.15–19.9)	1
Among sterile site positive culture	1	1		
Among non-sterile site positive culture	2	1		

^aOne case had peritonitis with bacteremia

Note. OR Odds ratio, CI Confidence interval, CREC Carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex, CPEC Carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex

Discussion

Molecular epidemiological analysis and genetic characterization of CREC and risk factors for CPEC acquisition over 4 years in a Japanese university-affiliated hospital were performed. Among the patients in whom CREC was detected, long-term hospitalization, the presence of an indwelling urinary catheter, and intubation were associated with isolation of CPEC. Comparison of the fingerprinting patterns by REP-PCR with MLST and *hsp60*-based genotyping showed general concordance except for isolate No. 39. REP-PCR experiments were conducted repeatedly, but the results were the same. The

reason why only this isolate did not show concordance is unclear. Molecular epidemiological analysis revealed that genetically indistinguishable CPECs were detected from patients without any epidemiological relationship who were hospitalized in different years, suggesting horizontal transmission, whereas non-CPECs were mostly genetically distinguishable. All CPECs carried *bla*_{IMP-1}, and interestingly, even genetically distinct CPECs carried highly similar IncHI2A plasmids harboring *bla*_{IMP-1}. These results suggest that the spread of CPECs in the hospital was due to complex mechanisms of a combination of clonal and plasmid transmission. Although we

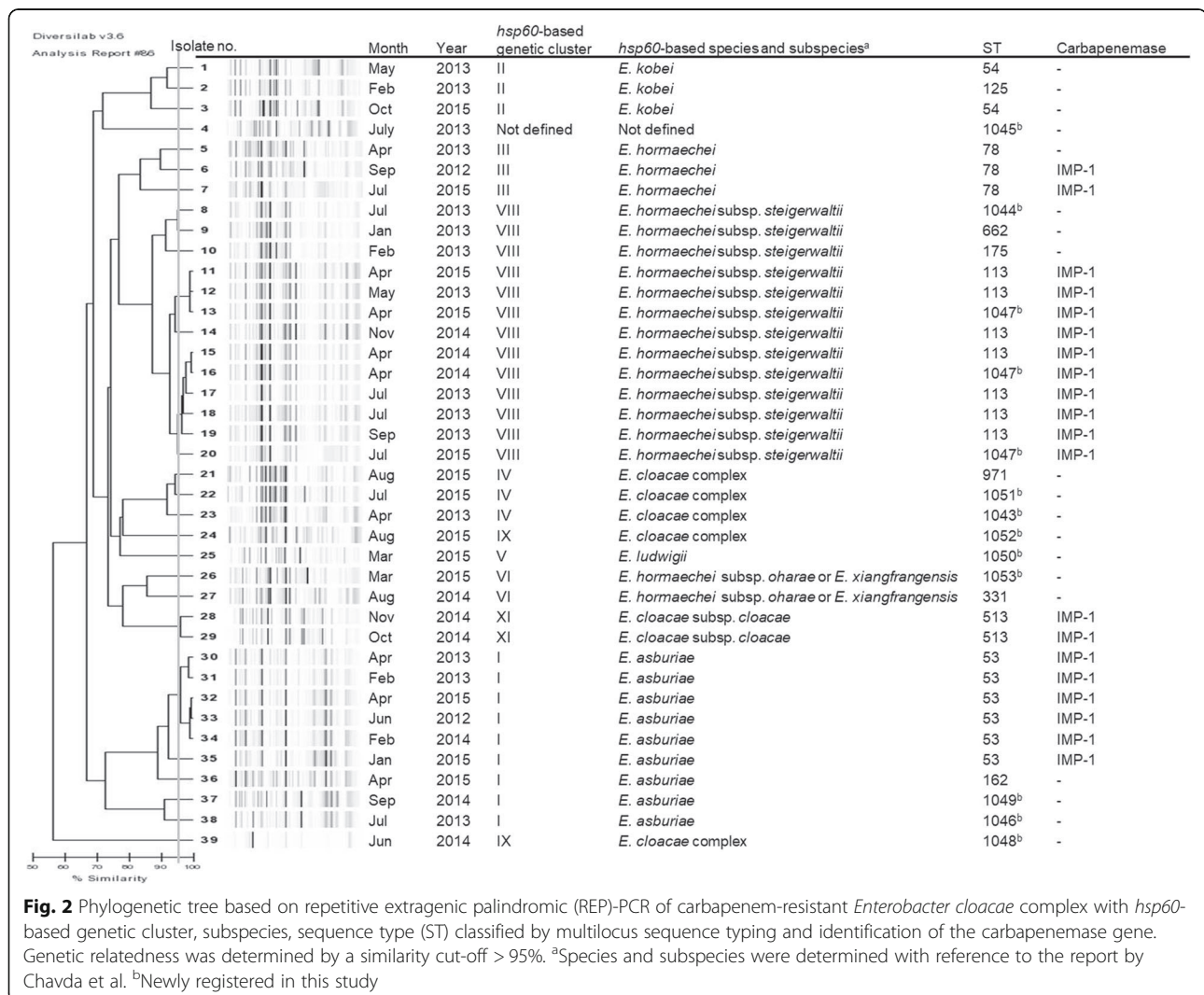


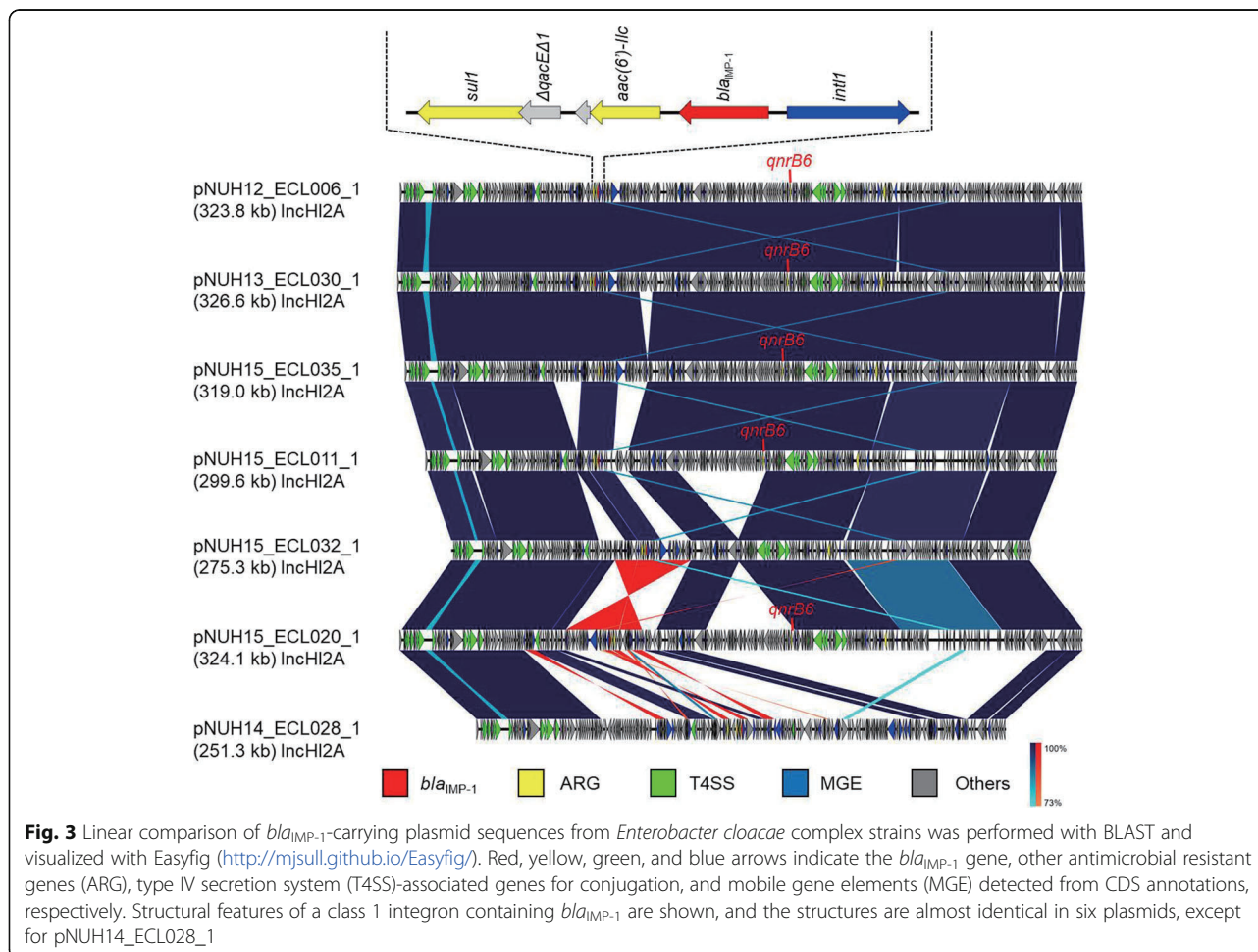
Fig. 2 Phylogenetic tree based on repetitive extragenic palindromic (REP)-PCR of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* complex with *hsp60*-based genetic cluster, subspecies, sequence type (ST) classified by multilocus sequence typing and identification of the carbapenemase gene. Genetic relatedness was determined by a similarity cut-off > 95%. ^aSpecies and subspecies were determined with reference to the report by Chavda et al. ^bNewly registered in this study

detected no single major clone like ST 235 in *K. pneumoniae*, among CRECs, CPECs were more likely to be clonally spread. As shown in this study, the clonal characteristics of patients who acquired CPEC compared with patients with non-CPEC, such as prolonged

hospitalization or indwelling devices like a urinary tract catheter or intubation, may indicate a greater chance for acquiring of CPECs. Moreover, plasmid analysis of the representative CPEC isolates revealed common backbone structures, IncHI2A replicon type, class I integron

Table 3 Replicon type, integron type, antimicrobial resistance genes, heavy metal resistance genes and toxin/antitoxin system on the analysed plasmids

Plasmid	Host	Plasmid replicon	Integron type	Antimicrobial resistance genes	Heavy metal resistance genes			Toxin/antitoxin system
					Mercury	Arsenic	Tellurite	
pNUH12_ECL006_1	6	IncHI2A	Class 1	<i>aac(6')-IIc</i> , <i>bla_{IMP-1}</i> , <i>qnrB6</i> , <i>sul1</i> , <i>tet(B)</i>	+	+	+	HipBA
pNUH15_ECL011_1	11	IncHI2A	Class 1	<i>aac(6')-IIc</i> , <i>bla_{IMP-1}</i> , <i>qnrB6</i> , <i>sul1</i> , <i>tet(B)</i>	+	+	+	-
pNUH15_ECL020_1	20	IncHI2A	Class 1	<i>aac(6')-IIc</i> , <i>bla_{IMP-1}</i> , <i>qnrB6</i> , <i>sul1</i> , <i>tet(B)</i>	+	+	+	HipBA
pNUH14_ECL028_1	28	IncHI2A	Class 1	<i>aac(6')-Ia</i> , <i>bla_{IMP-1}</i> , <i>sul1</i>	+	+	+	HipBA
pNUH13_ECL030_1	30	IncHI2A	Class 1	<i>aac(6')-IIc</i> , <i>bla_{IMP-1}</i> , <i>qnrB6</i> , <i>sul1</i> , <i>tet(B)</i>	+	+	+	HipBA
pNUH15_ECL032_1	32	IncHI2A	Class 1	<i>aac(6')-IIc</i> , <i>bla_{IMP-1}</i> , <i>sul1</i> , <i>tet(B)</i>	+	+	+	HipBA
pNUH15_ECL035_1	35	IncHI2A	Class 1	<i>aac(6')-IIc</i> , <i>bla_{IMP-1}</i> , <i>qnrB6</i> , <i>sul1</i> , <i>tet(B)</i>	+	+	+	HipBA



containing *bla*_{IMP-1} and heavy metal resistance genes and toxin/antitoxin system. Intriguingly, this structure was highly similar to that of pMTY11043 IncHI2 detected from *Enterobacter hormaechei* (GenBank accession number AP081352.1) reported in Tokyo, Japan [9]. As reported in the study [9], the IncHI2A plasmids may be more likely to have common genes for toxin-antitoxin systems and heavy metal resistance, resulting in maintenance of the plasmids, especially in hospital environments [24, 25]. As few studies about CPECs have analysed their plasmids [9, 26, 27], further investigation of molecular epidemiology and plasmid distribution of CPECs at a regional or countrywide level is warranted.

The tendency for clonal transmission of CPECs presented in this study supported the validity of infection control policies focusing on CPE according to the CPE Toolkits published by the Centres for Disease Control and Prevention of England [28, 29]. In our hospital, according to the instructions from the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan, once a CPE not non-CPE CRE, was detected, active surveillance culture of the inpatients in the same ward as the index case was

conducted for early detection of asymptomatic carriers. In addition, stringent contact precautions were implemented in both colonised and infected patients to prevent further transmission [30]. However the results of transmission of CPECs between patients hospitalized in different periods and without any apparent epidemiological linkage pose some challenges for infection control in our hospital. Hidden environmental sources such as sink drainage could exist [31, 32], although previous environmental cultures at the responsible intensive care unit and wards found no contamination (data not shown).

This study has some limitations. First, the study was performed at a single centre, and the results cannot be generalized to other institutions. Second, only the *E. cloacae* complex was targeted in this study among CRE. Whether this result can be applied to other *Enterobacteriaceae* is unknown.

Conclusions

Molecular epidemiology and the genetic background of plasmids conferring carbapenem resistance showed

horizontal transmission of some clones and plasmids with a common backbone of the IncHI2A replicon type and class I integron containing *bla*_{IMP-1}. Risk factors for CPEC acquisition are a longer hospital stay and use of indwelling devices, especially intubation and a urinary catheter. Early detection of CPEC and strict infection control measures upon detection including active surveillance culture for asymptomatic carriers are necessary to minimize the transmission of CPECs.

Acknowledgments

We would like to thank FORTE Science Communications (Tokyo, Japan) for proofreading and editing this manuscript.

Authors' contributions

TY contributed to the conception and design of this study; NT conceptualised and drafted the manuscript, and performed the microbiological analysis; AH, YH, MI and MS performed the microbiological analysis and reviewed the manuscript; AM, KO, HM, YT, MS and KS reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research Grant Numbers JP 16K09931 from The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and JP17fk0108307, JP18fk0108061, JP18fk0108052, and JP18fk0108020 from the Japan Agency for Medical Research and Development.

Availability of data and materials

All the dataset of this article is available from the corresponding author if reasonably requested.

Ethics approval and consent to participate

Institutional review boards at NUH approved the study before its initiation (approval number 2017-0444 11811).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Infectious Diseases, Nagoya University Hospital, 65 Tsurumai, Nagoya, Aichi 466-0065, Japan. ²Department of Infectious Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan. ³Antimicrobial Resistance Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan. ⁴Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital, Nagoya, Aichi, Japan. ⁵Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.

Received: 17 April 2019 Accepted: 15 July 2019

Published online: 24 July 2019

References

- Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:821–30.
- Ministry of Health, Labor and Welfare. Annual Open Report 2016 (All Facilities) Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS). https://janis.mhlw.go.jp/english/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_Eng_201600_csi2012.pdf. Published 2016. Accessed 4 Feb 2019.
- National Institute of Infectious Diseases. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infection, Japan. 2014. *Infectious Agents Surveillance Report* 2014; 35:281–282. Published 2014. Accessed 4 Feb 2019.
- National Institute of Infectious Diseases. Surveillance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, 2017. 2018. *Infectious Agents Surveillance Report* 2018; 39: 162–163. Published 2018. Accessed 4 Feb 2019.
- Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011;53:60–7.
- Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. Comparing the outcomes of patients with Carbapenemase-producing and non-Carbapenemase-producing Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2017;64:257–64.
- Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, Milstone AM. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2016;14:95–108.
- van Loon K, Voor In't Holt AF, Vos MC. A systematic review and meta-analyses of the clinical epidemiology of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;62:e01730–17.
- Aoki K, Harada S, Yahara K, et al. Molecular characterization of IMP-1-producing *Enterobacter cloacae* Complex isolates in Tokyo. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e02091–17.
- Hayakawa K, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, et al. Molecular and epidemiological characterization of IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* in a large tertiary care hospital in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3441–50.
- Koyano S, Saito R, Nagai R, et al. Molecular characterization of carbapenemase-producing clinical isolates of Enterobacteriaceae in a teaching hospital, Japan. *J Med Microbiol.* 2013;62:446–50.
- Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, et al. Modified Carbapenem inactivation method for phenotypic detection of Carbapenemase production among Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2321–33.
- Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrase carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5407–13.
- Wachino J, Yoshida H, Yamane K, et al. SMB-1, a novel subclass B3 metallo-beta-lactamase, associated with ISCR1 and a class 1 integron, from a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5143–9.
- Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class a carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in new York City. *Clin Infect Dis.* 2004;39:55–60.
- Fluit AC, Terlingen AM, Andriessen L, Ikawaty R, van Mansfeld R, Top J, et al. Evaluation of the DiversiLab system for detection of hospital outbreaks of infections by different bacterial species. *J Clin Microbiol.* 2010;48:3979–89.
- Hoffmann H, Roggenkamp A. Population genetics of the non-species *Enterobacter cloacae*. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69:5306–18.
- Chavda KD, Chen L, Fouts DE, Sutton G, Brinkac L, Jenkins SG, et al. Comprehensive genome analysis of Carbapenemase-producing *Enterobacter* spp.: new insights into phylogeny, population structure, and resistance mechanisms. *MBio.* 2016. <https://doi.org/10.1128/mBio.02093-16>.
- Miyoshi-Akiyama T, Hayakawa K, Ohmagari N, Shimajima M, Kirikae T. Multilocus sequence typing (MLST) for characterization of *Enterobacter cloacae*. *PLoS One.* 2013;8:e66358.
- Wick RR, Judd LM, Gorrie CL, Holt KE. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS Comput Biol.* 2017;13:e1005595.
- Li H. Minimap and miniasm: fast mapping and de novo assembly for noisy long sequences. *Bioinformatics.* 2016;32:2103–10.
- Martínez-García PM, Ramos C, Rodríguez-Palenzuela P. T346Hunter: a novel web-based tool for the prediction of type III, type IV and type VI secretion systems in bacterial genomes. *PLoS One.* 2015;10(4):e0119317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119317>. eCollection 2015.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:452–8.
- Gullberg E, Albrecht LM, Karlsson C, Sandegren L, Andersson DI. Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *MBio.* 2014;5:e01918–4.
- Mourao J, Marcal S, Ramos P, Campos J, Machado J, Peixe L, et al. Tolerance to multiple metal stressors in emerging non-typhoidal MDR *Salmonella* serotypes: a relevant role for copper in anaerobic conditions. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2147–57.
- Peirano G, Matsumura Y, Adams MD, Bradford P, Motyl M, Chen L, et al. Genomic epidemiology of global Carbapenemase-producing *Enterobacter* spp., 2008–2014. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:1010–9.

27. Beyrouthy R, Baretts M, Marion E, Dananche C, Dauwalder O, Robin F, et al. Novel Enterobacter lineage as leading cause of nosocomial outbreak involving Carbapenemase-producing strains. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:1505–15.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) – November 2015 Update CRE Toolkit. 2015. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/>. Published 2015. Accessed 4 Feb 2019.
29. Public Health England. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae 2013. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/329227/Acute_trust_toolkit_for_the_early_detection.pdf. Published 2013. Accessed 4 Feb 2019.
30. Kato D, Morioka H, Tomita Y, Iguchi M, Hirabayashi A, Tetsuka N, et al. Active surveillance in response to the identification of a single carbapenemase-producing *Escherichia coli* at a Japanese university hospital. *J Infect Chemother.* 2018;24:1013–5.
31. Parkes LO, Hota SS. Sink-related outbreaks and mitigation strategies in healthcare facilities. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:42.
32. Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Healthcare outbreaks associated with a water reservoir and infection prevention strategies. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1423–35.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Interrupted time-series analysis の解析手順

1. はじめに

Interrupted time-series analysis は、「複雑なモデル」を考慮しない限り、「一般・一般化線形モデル」をベースに解析を実施します。ここでいう、「複雑なモデル」とは、介入前後の要因以外に、「周期性（季節性）」や「自己相関（数か月前の値が返ってきて影響を与える）」等を考慮することを指します。本資料では、「複雑なモデル」ではなく、「一般・一般化線形モデル」を利用したシンプルな Interrupted time-series analysis について統計ソフト JMP[®]を用いた手順を説明します。

2. 手順概要

先述の通り、「一般・一般化線形モデル」を手法として利用します。すなわち、回帰分析やポアソン回帰分析を利用する手順と、JMP 上での操作と同じとなります。よって、手順のポイントは下記 3 つとなります。

1. 従属変数に対して利用する解析モデルを決定する。
2. データセットを「想定するモデル」の内容に合わせて作成する。
3. 上記①で決定したモデルで解析する。

上記について、具体的に説明していきます。

3. 手順（ポアソン回帰分析の場合）

①従属変数に対して利用する解析モデルを決定する。

こちらは「interrupted time-series analysis」に限った話ではなく、一般的に回帰分析を行う場合と同様です。従属変数（評価したい変数、グラフの縦軸）が、連続量の変数であり、正規分布を仮定してもよいなら「線形回帰分析」が採用されます。一方、縦軸が何かの起こる「回数」であるなら、「ポアソン回帰分析」が採用されます。多くの場合、上記 2 つのうち、どちらかになると思われます。

Q. 正規分布を仮定できない時はどうするか。

→こちらは、今回の解析に限った内容ではなく、一般的に回帰分析を検討されるときと同様、適したモデルを検討する必要があります。対数正規分布であれば、対数変換等が比較的好く見受けられる方法です。また、後述の「ポアソン回帰分析」も、正規分布が仮定できない場合の代替方法の 1 つです。

②データセットを「想定するモデル」の内容に合わせて作成する。

ここが、本解析の肝となります。これ以外は、通常回帰分析と変わらないといって過言ではありません。具体的に別添資料「sample データ.xlsx」をご参照ください。

1) まず、Sample data のようなデータが得られたとします。

Sample data は、「ある施設で「ある管理システム」の導入前後で、エラー発生件数がどのように変わったか？」を調べるために集めたデータとお考え下さい。従属変数は「エラー発生件数」となります。メインの独立変数は、「時期」と、「システム導入の前後」となります。

2) 次に、「Interrupted time-series」モデルを作成します。別添資料（sample データ.xlsx）の「モデルイメージ」を参照ください。

上記モデルイメージを基に、解析用データセットを作成します。別添資料（sample データ.xlsx）の「解析用データセット」を参照ください。黄色背景箇所（D 列～F 列）が、回帰式に利用するため作成した新たな変数となります。

③上記①で決定したモデルで解析する。

1. JMP に上記の「解析用データセット」を読み込む。
2. ②「分析」→「モデルのあてはめ」を選択する。
3. 下記のように、設定を行い、解析を実行する。

①従属変数を選ぶ

②手法を選ぶ。今回「ポアソン回帰」のため、右の通り設定する。「一般化線形モデル」「Poisson」「対数」

③推定する要因を選ぶ。

④「実行」

4. 解析結果を得る。

一般化線形モデルのあてはめ

応答: エラー発生 (件数)
分布: Poisson
リンク関数: 対数
推定法: 最尤法
オブザベーション(または重みの合計) = 60

モデル全体の検定

モデル	(-1)*対数尤度	尤度比カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)
差分	65.8448129	131.6896	3	<.0001*
完全	178.625926			
縮小	244.470739			

適合度統計量

	カイ2乗	自由度	p値(Prob>ChiSq)
Pearson	103.7186	56	0.0001*
デビアンس	102.1315	56	0.0002*

AICc
365.9791

効果の要約

効果の検定

パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)	下側信頼限界	上側信頼限界
切片	2.8067985	0.0863225	636.4497	<.0001*	2.6344672	2.9729469
Time_全体 導入後	0.0040409	0.0050346	0.6444445	0.4221	-0.005824	0.0139181
導入後	-0.181545	0.1399536	1.698585	0.1925	-0.458067	0.0908788
Time_導入後	-0.047381	0.0090664	27.944671	<.0001*	-0.065254	-0.029699

この「推定値」が求めていた情報となります。

Q. モデル全体の検定は評価するのか

→必要であれば、解析結果の評価に利用できます。即ち、解析の目的によります。例えば、「より当てはまりの良いモデルを構築したい」などが目的であれば、必須の項目になります。

5. 結果の解釈を行う。

別添資料（sample データ.xlsx）の「結果解釈（ポアソン）」を参照ください。

4. 手順（線形回帰分析の場合）

①従属変数に対し、利用する解析モデルを決定する。

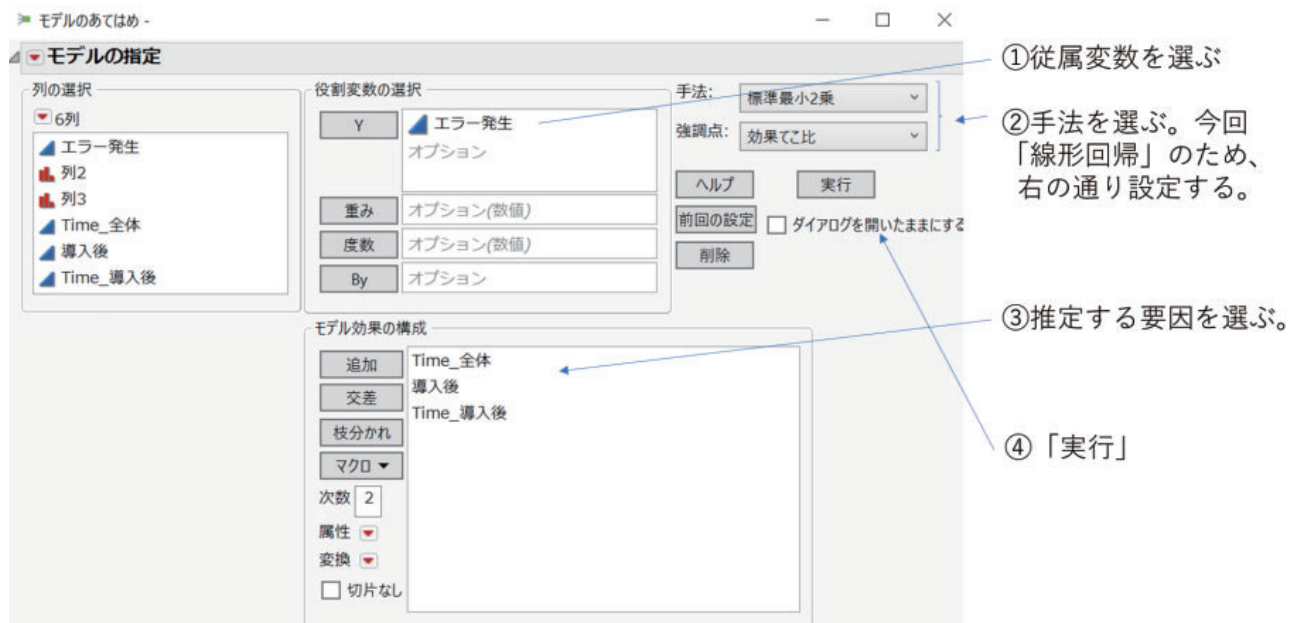
②データセットを「想定するモデル」の内容に合わせて作成する。

ここまでの作業は上記の3の①、②の手順と同様です。今回の例として3のポアソン回帰分析で用いたデータを線形モデルで実施した例を以下に示します。

3と同様、モデルイメージを基に解析用データセットを作成します。別添資料（sample データ.xlsx）の「解析用データセット」を参照ください。黄色背景箇所（D列～F列）が、回帰式に利用するために作成した新たな変数となります。こちら、ポアソン回帰分析の場合と変わりありません。

③上記①で決定したモデルで解析する。

1. JMP に上記の「解析用データセット」を読み込む。
2. 「分析」→「モデルのあてはめ」を選択する。
3. 下記のように、設定を行い、解析を実行する。



4. 解析結果を得る。

無題 - 最小2乗法によるあてはめ

▼ 応答 エラー発生

▲ モデル全体

- ▶ 予測値と実測値のプロット
- ▶ 効果の要約
- ▶ 予測値と残差のプロット
- ▲ あてはめの要約

R2乗	0.49744
自由度調整R2乗	0.470517
誤差の標準偏差(RMSE)	5.259104
Yの平均	13.03333
オブザベーション(または重みの合計)	60

▲ 分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	3	1533.0758	511.025	18.4765
誤差	56	1548.8575	27.658	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	59	3081.9333		<.0001*

▲ パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	16.537634	1.873317	8.83	<.0001*
Time_全体	0.0709677	0.110933	0.64	0.5250
導入後	-4.540527	2.718054	-1.67	0.1004
Time_導入後	-0.429366	0.156883	-2.74	0.0083*

この「推定値」が求めている情報となります。

6. 結果の解釈を行う。

別添資料 (sample データ.xlsx) の「結果解釈 (線型モデル)」を参照ください。

(参考)

Table 1. Changes in Antimicrobial Use Before and After the Implementation of Postprescription Review and Feedback Analyzed by Interrupted Time Series Analysis*

Antimicrobials	Days of Therapy per 1000 Patient-Days per Month					
	Baseline Trend in the Preintervention Period (95% CI)	P	Slope in the Intervention Period (95% CI)	P	Change in Slope	P
Carbapenems	-0.73 (-0.89 to -0.57)	<.001	-0.003 (-0.06 to 0.06)	.92	0.73 (0.55-0.91)	<.001
Piperacillin/tazobactam	-0.04 (-0.31 to 0.24)	.80	-0.24 (-0.33 to -0.15)	<.001	-0.20 (-0.49 to 0.08)	.16
Cefepime	0.12 (-0.10 to 0.34)	.29	0.35 (0.18-0.52)	<.001	0.23 (-0.04 to 0.51)	.19
3 antipseudomonal agents	-0.63 (-0.91 to -0.36)	<.001	0.10 (-0.05 to 0.26)	.21	0.73 (0.42-1.06)	<.001
Fluoroquinolones	-0.04 (-0.11 to 0.02)	.21	-0.02 (-0.05 to 0.01)	.07	0.02 (-0.05 to 0.09)	.63
Ceftazidime	-0.05 (-0.12 to 0.14)	.29	-0.06 (-0.10 to -0.02)	.001	-0.01 (-0.08 to 0.06)	.82
Cefazolin	-0.16 (-0.45 to 0.13)	.76	0.03 (-0.11 to 0.17)	.63	0.19 (-0.13 to 0.52)	.24
Ampicillin	0.33 (0.26-0.41)	<.001	0.02 (-0.03 to 0.07)	.54	-0.32 (-0.42 to -0.22)	<.001
Ampicillin/sulbactam	-0.36 (-0.53 to -0.18)	<.001	0.22 (0.08-0.35)	.002	0.58 (0.35-0.80)	<.001
Cefamycins	-0.04 (-0.29 to 2.13)	.76	-0.51 (-0.62 to -0.41)	<.001	-0.47 (-0.75 to -0.20)	<.001
Ceftriaxone	0.59 (0.36-0.82)	<.001	0.37 (0.28-0.47)	<.001	-0.22 (-0.47 to 0.04)	.10
Vancomycin	0.15 (-0.01 to 0.30)	.05	0.09 (-0.01 to 0.18)	.06	-0.06 (-0.24 to 0.12)	.49
All antimicrobials	-0.27 (-0.91 to 0.37)	.40	0.29 (-0.04 to 0.62)	.09	0.56 (-0.18 to 1.30)	.13
Overall antimicrobial cost, \$	9.5 (-12.9 to 31.8)	.84	-27.9 (-36.7 to -19.1)	<.001	-37.4 (-61.6 to -13.2)	.003

Abbreviations: CI, confidence interval; USD, US dollar.

*Overall antimicrobial cost was calculated at the rate of 100Yen = 1 USD.

Q. 上記の表を作成する場合、JMP の解析結果のどれが該当するのか。上記で示される 95%信頼区間は、JMP で示される上側信頼限界、下側信頼限界が該当するのか。

→上記の表における Baseline Trend in the preintervention period が、今回の例題であれば「b1」、

Slope in the intervention period が「 $b_1 * b_3$ (ポアソン)」もしくは「 $b_1 + b_3$ (線形)」、Change in Slope が「 b_3 」に該当します。95%信頼区間は、JMP で示される上側信頼限界・下側信頼限界に該当します。

Q.「 $b_1 * b_3$ (ポアソン)」もしくは「 $b_1 + b_3$ (線形)」に対する p 値、信頼区間は JMP の結果からどのように処理すれば良いか。

→「 $b_1 * b_3$ 」もしくは「 $b_1 + b_3$ 」の P 値、信頼区間は、JMP で直接計算することは困難です。対処方法の 1 つとして以下の方法が考えられます。

1. まず「別添資料 解析用データセット」の G~I 列のように、導入後を起点とするような値にデータセットを新たに作成します（これにより導入後の変化を基準とした値が算出されるようなモデルになります）。
2. 上記で用意した変数を用いて、同様の解析を行う。
3. 本モデルの場合、線形回帰分析では下記のような値が得られます

項	推定値
b0 (切片)	13.697
b1 (Time_全体_2)	-0.358
b2 (導入前)	4.970
b3 (Time_導入前)	0.429

上記の b_1 に該当する値が、前回のモデルの $b_1 + b_3$ の推定値と一致しているため、本モデルでの b_1 の結果における P 値・信頼区間を、前モデルにおける $b_1 + b_3$ の値と解釈して利用することができます。

4. 本モデルの場合、ポアソン回帰分析では下記のような値が得られます

項	推定値
b0 (切片)	2.699
b1 (Time_全体_2)	-0.0434
b2 (導入前)	0.2289
b3 (Time_導入前)	0.0474

Excel の結果解釈 (ポアソン) の「結果解釈 (ポアソン回帰) _導入後を基準にする解析」を参照し、推定値より指数変換後、算出したい推定値を計算すると以下ようになる。

項	推定値
b0 (切片)	14.866
b1 (Time_全体_2)	0.958
b2 (導入前)	1.257
b3 (Time_導入前)	1.004

上記の b_1 に該当する値が、前回のモデルの $b_1 * b_3$ の推定値と一致しているため、本モデルでの b_1 の結果における P 値・信頼区間を、前モデルにおける $b_1 * b_3$ の値と解釈して利用することができます。

5. この時の $b_0 \sim b_3$ の説明は、結果解釈 (線形モデルまたはポアソン回帰) _導入後を基準にする解

析を参照。

Q. グラフを作成する際の直線は、フリーハンドで書くのでしょうか。

→グラフ機能はJMPに実装されていないため、Excelのグラフ機能を利用するなどして対応する必要があります。

Q. モデルのあてはめにおいて、モデル効果の構成で、導入後を選択する際、連続変数となっていますが、名義変数ではなくて良いのでしょうか。

→名義変数でも、連続変数でも、今回のモデルにおいては同様の結果が得られます。ただ、JMPは、名義変数の場合に参照基準が不明瞭であるため、切片の位置が不定になってしまいます（現在であればTime 0を切片にしたいが、そこにならない）。よって、傾きや検定結果は同じ値がでますが、切片項の扱いが解析結果やデータの並び方によって都度解釈を変える必要がでてきます。そのため、一定の結果が得られる連続変数を用いたほうが、結果の解釈がしやすいかです。

Q. 本分析を行った際の結果の書き方として、Table 1のように b_1 、 b_3 、 b_1+b_3 （もしくは b_1*b_3 ）を記載するのが一般的なのでしょうか。

→Table1の表現方法は比較的一般的な記載内容です。Table1に加えて、「切片」項も記載することが多いです。Interrupted time-series analysisにて何を示したいかによって表現は代わってきます。ただ、切片 (b_0)、導入前の傾き (b_1)、導入後のベースの差 (b_2)、導入前後の傾きの差 (b_3)、導入後の傾き (b_1+b_3 or b_1*b_3) の5種について、その値と信頼区間（もしくは標準誤差）を記載されることで、誰からも指摘は来ない情報を提示できます（どれか1つ抜けている場合、Reviewerによっては「その値は？」と指摘される可能性があります）。

作成日：2019年12月10日

作成者：村木優一（京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野）、中村 康信（株式会社サティスタ 医療統計部）

連絡先：村木優一 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野、京都市山科区御陵中内町5、y-muraki（アットマーク）mb.kyoto-phu.ac.jp

本資料の内容、テキスト、画像等の許可なく無断転載、無断複写、無断使用を固く禁じます。

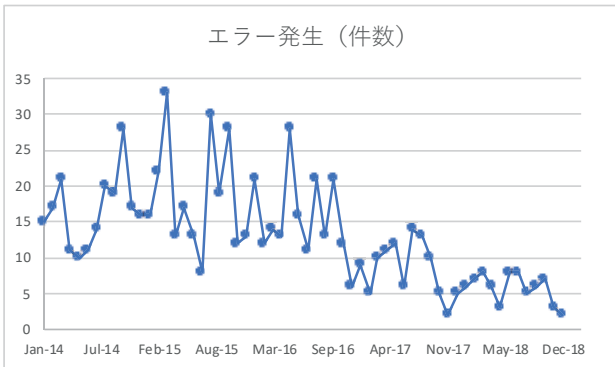
本資料の作成については、令和元年度厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究」研究班により作成しています。

時期(月-年)	エラー発生 (件数)	システム導入
Jan-14	15	前
Feb-14	17	前
Mar-14	21	前
Apr-14	11	前
May-14	10	前
Jun-14	11	前
Jul-14	14	前
Aug-14	20	前
Sep-14	19	前
Oct-14	28	前
Nov-14	17	前
Dec-14	16	前
Jan-15	16	前
Feb-15	22	前
Mar-15	33	前
Apr-15	13	前
May-15	17	前
Jun-15	13	前
Jul-15	8	前
Aug-15	30	前
Sep-15	19	前
Oct-15	28	前
Nov-15	12	前
Dec-15	13	前
Jan-16	21	前
Feb-16	12	前
Mar-16	14	前
Apr-16	13	前
May-16	28	前
Jun-16	16	前
Jul-16	11	後
Aug-16	21	後
Sep-16	13	後
Oct-16	21	後
Nov-16	12	後
Dec-16	6	後
Jan-17	9	後
Feb-17	5	後
Mar-17	10	後
Apr-17	11	後
May-17	12	後
Jun-17	6	後
Jul-17	14	後
Aug-17	13	後
Sep-17	10	後
Oct-17	5	後
Nov-17	2	後
Dec-17	5	後
Jan-18	6	後
Feb-18	7	後
Mar-18	8	後
Apr-18	6	後
May-18	3	後
Jun-18	8	後
Jul-18	8	後
Aug-18	5	後
Sep-18	6	後
Oct-18	7	後
Nov-18	3	後
Dec-18	2	後

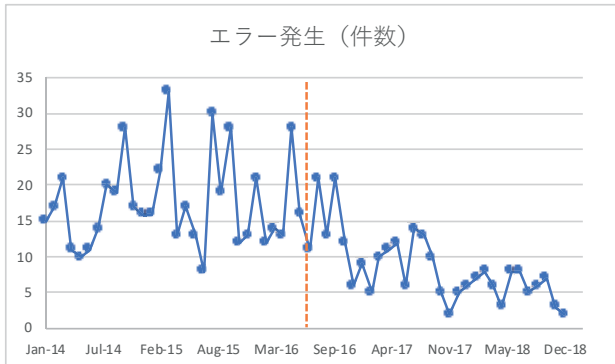
時期(月-年)	エラー発生 (件数)	システム導入
Jan-14	15	前
Feb-14	17	前
Mar-14	21	前
Apr-14	11	前
May-14	10	前
Jun-14	11	前
Jul-14	14	前
Aug-14	20	前
Sep-14	19	前
Oct-14	28	前
Nov-14	17	前
Dec-14	16	前
Jan-15	16	前
Feb-15	22	前
Mar-15	33	前
Apr-15	13	前
May-15	17	前
Jun-15	13	前
Jul-15	8	前
Aug-15	30	前
Sep-15	19	前
Oct-15	28	前
Nov-15	12	前
Dec-15	13	前
Jan-16	21	前
Feb-16	12	前
Mar-16	14	前
Apr-16	13	前
May-16	28	前
Jun-16	16	前
Jul-16	11	後
Aug-16	21	後
Sep-16	13	後
Oct-16	21	後
Nov-16	12	後
Dec-16	6	後
Jan-17	9	後
Feb-17	5	後
Mar-17	10	後
Apr-17	11	後
May-17	12	後
Jun-17	6	後
Jul-17	14	後
Aug-17	13	後
Sep-17	10	後
Oct-17	5	後
Nov-17	2	後
Dec-17	5	後
Jan-18	6	後
Feb-18	7	後
Mar-18	8	後
Apr-18	6	後
May-18	3	後
Jun-18	8	後
Jul-18	8	後
Aug-18	5	後
Sep-18	6	後
Oct-18	7	後
Nov-18	3	後
Dec-18	2	後

■モデルイメージの構築と、回帰式の作成。

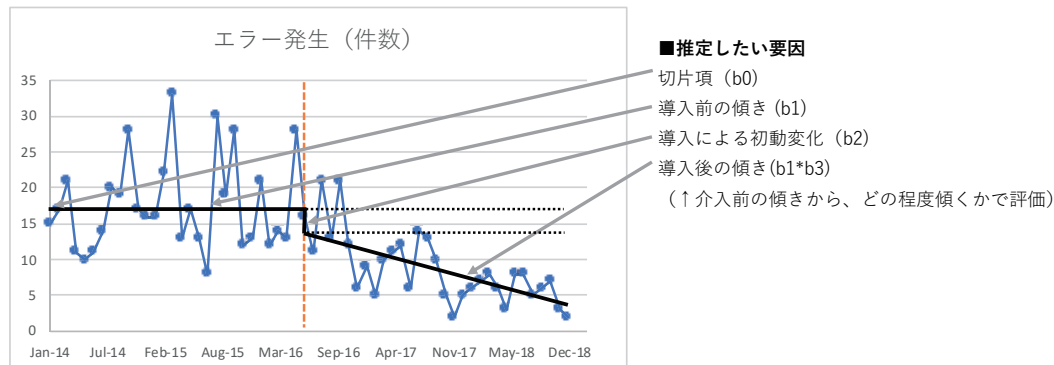
①右のデータから、散布図を作成しました。



②介入前後 (Jul-16) にマーク (オレンジ破線) を入れました。



③推定される直線を黒線にて適当 (イメージ) に記載し、モデルを検討します。



④上記のモデルを、推定したい要因の結果を得るために回帰式に組み立てる。

今回は、従属変数が「回数」データのため、ポアソン回帰を採用。

$$\ln(\text{エラー発生回数}) = b0 + b1 * (\text{Time_全体}) + b2 * (\text{導入後}) + b3 * (\text{Time_導入後})$$

- ・Time_全体：2014年1月からカウントされる月数
- ・導入後：導入前 = 0, 導入後 = 1とする変数
- ・Time_導入後：導入 (2016年7月) 後からカウントされる月数
- ・ln：自然対数

⑤上記を、JMPにて解析するために、解析用データセットを作成。

解析用データセット

エラー発生 (件数)	時期(月-年)	システム導入	Time_全体	導入後	Time_導入後	Time_全体_2	導入前	Time_導入前
15	Jan-14	前	0	0	0	-30	1	-30
17	Feb-14	前	1	0	0	-29	1	-29
21	Mar-14	前	2	0	0	-28	1	-28
11	Apr-14	前	3	0	0	-27	1	-27
10	May-14	前	4	0	0	-26	1	-26
11	Jun-14	前	5	0	0	-25	1	-25
14	Jul-14	前	6	0	0	-24	1	-24
20	Aug-14	前	7	0	0	-23	1	-23
19	Sep-14	前	8	0	0	-22	1	-22
28	Oct-14	前	9	0	0	-21	1	-21
17	Nov-14	前	10	0	0	-20	1	-20
16	Dec-14	前	11	0	0	-19	1	-19
16	Jan-15	前	12	0	0	-18	1	-18
22	Feb-15	前	13	0	0	-17	1	-17
33	Mar-15	前	14	0	0	-16	1	-16
13	Apr-15	前	15	0	0	-15	1	-15
17	May-15	前	16	0	0	-14	1	-14
13	Jun-15	前	17	0	0	-13	1	-13
8	Jul-15	前	18	0	0	-12	1	-12
30	Aug-15	前	19	0	0	-11	1	-11
19	Sep-15	前	20	0	0	-10	1	-10
28	Oct-15	前	21	0	0	-9	1	-9
12	Nov-15	前	22	0	0	-8	1	-8
13	Dec-15	前	23	0	0	-7	1	-7
21	Jan-16	前	24	0	0	-6	1	-6
12	Feb-16	前	25	0	0	-5	1	-5
14	Mar-16	前	26	0	0	-4	1	-4
13	Apr-16	前	27	0	0	-3	1	-3
28	May-16	前	28	0	0	-2	1	-2
16	Jun-16	前	29	0	0	-1	1	-1
11	Jul-16	後	30	1	1	0	0	0
21	Aug-16	後	31	1	2	1	0	0
13	Sep-16	後	32	1	3	2	0	0
21	Oct-16	後	33	1	4	3	0	0
12	Nov-16	後	34	1	5	4	0	0
6	Dec-16	後	35	1	6	5	0	0
9	Jan-17	後	36	1	7	6	0	0
5	Feb-17	後	37	1	8	7	0	0
10	Mar-17	後	38	1	9	8	0	0
11	Apr-17	後	39	1	10	9	0	0
12	May-17	後	40	1	11	10	0	0
6	Jun-17	後	41	1	12	11	0	0
14	Jul-17	後	42	1	13	12	0	0
13	Aug-17	後	43	1	14	13	0	0
10	Sep-17	後	44	1	15	14	0	0
5	Oct-17	後	45	1	16	15	0	0
2	Nov-17	後	46	1	17	16	0	0
5	Dec-17	後	47	1	18	17	0	0
6	Jan-18	後	48	1	19	18	0	0
7	Feb-18	後	49	1	20	19	0	0
8	Mar-18	後	50	1	21	20	0	0
6	Apr-18	後	51	1	22	21	0	0
3	May-18	後	52	1	23	22	0	0
8	Jun-18	後	53	1	24	23	0	0
8	Jul-18	後	54	1	25	24	0	0
5	Aug-18	後	55	1	26	25	0	0
6	Sep-18	後	56	1	27	26	0	0
7	Oct-18	後	57	1	28	27	0	0
3	Nov-18	後	58	1	29	28	0	0
2	Dec-18	後	59	1	30	29	0	0

■ 「結果解釈 (ポアソン回帰)」

①ポアソン回帰のモデル式は、従属変数側に対数変換がなされているため、
実データに戻すには、指数を取る必要があります。

$$\begin{aligned} \ln(\text{エラー発生回数}) &= b_0 + b_1(\text{Time_全体}) + b_2(\text{導入後}) + b_3(\text{Time_導入後}) \\ &\downarrow \\ \text{エラー発生回数} &= \exp(b_0 + b_1(\text{Time_全体}) + b_2(\text{導入後}) + b_3(\text{Time_導入後})) \\ &\downarrow \\ \text{エラー発生回数} &= \exp(b_0) * \exp(b_1(\text{Time_全体})) * \exp(b_2(\text{導入後})) * \exp(b_3(\text{Time_導入後})) \end{aligned}$$

上記の通り、ポアソン回帰モデルでは、係数の掛け算によって、エラー発生回数が計算されます。

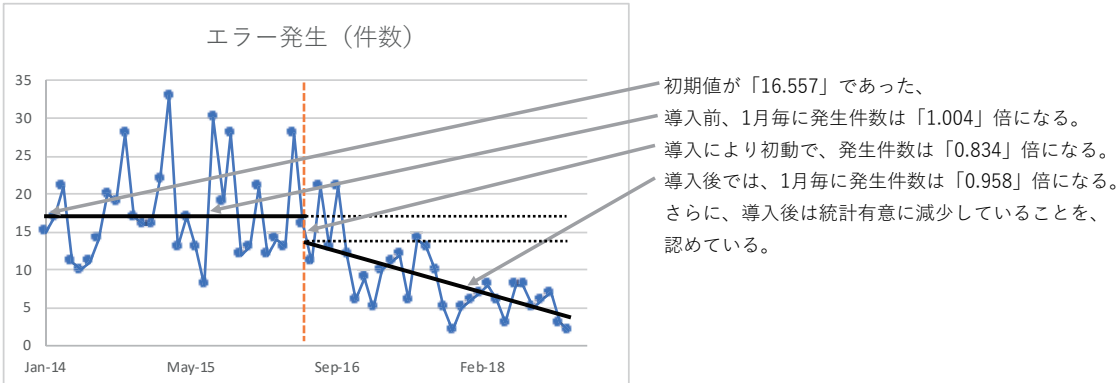
②JMPから得られた推定値を指数変換します。

項	推定値	→ exp(推定値)	
b0	2.807	16.557	切片
b1	0.004	1.004	Time_全体
b2	-0.182	0.834	導入後
b3	-0.047	0.954	Time_導入後

③もともと求めたかった推定値を計算します (特に、介入後の傾き)

項	exp(推定値)
切片項 (b0)	16.557
導入前の傾き (b1)	1.004
導入による初動変化 (b2)	0.834
導入後の傾き (b1*b3)	0.958

④上記③の意味を解釈する。



■ 「結果解釈 (ポアソン回帰) _導入後を基準にする解析」

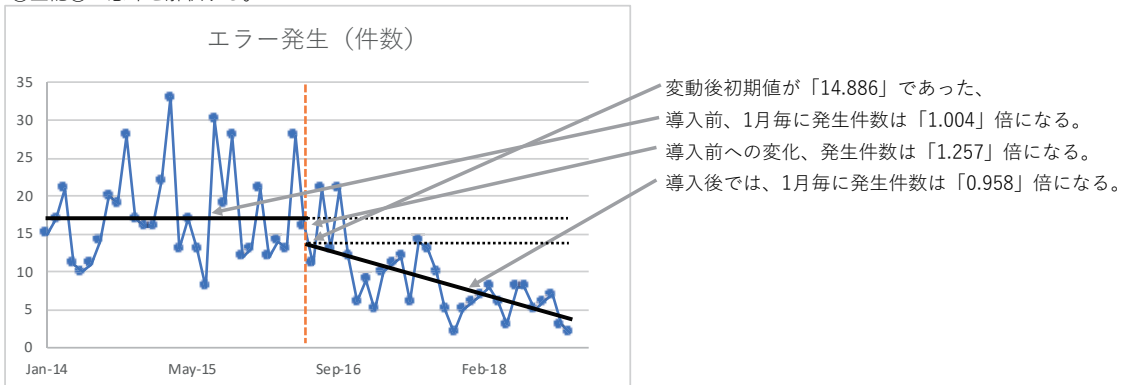
②JMPから得られた推定値を指数変換します。

項	推定値	→	exp(推定値)	
b0	2.699		14.866	切片
b1	-0.043		0.958	Time_全体_2
b2	0.229		1.257	導入前
b3	0.047		1.049	Time_導入前

③もともと求めたかった推定値を計算します

項	exp(推定値)
切片項 (b0)	14.866
導入後の傾き (b1)	0.958
導入前への変化 (b2)	1.257
導入前の傾き (b1*b3)	1.004

④上記③の意味を解釈する。



■ 「結果解釈 (線形モデル)」

①線形回帰のモデル式は、下記の通りとなります。

$$\text{エラー発生回数} = b_0 + b_1 * (\text{Time_全体}) + b_2 * (\text{導入後}) + b_3 * (\text{Time_導入後})$$

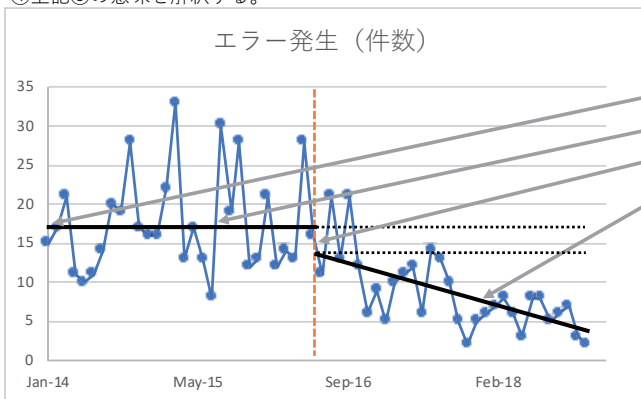
②JMPから得られた推定値を利用します。

項	推定値
b0	16.538
b1	0.071
b2	-4.541
b3	-0.429

③もともと求めたかった推定値を計算します (特に、介入後の傾き)

項	推定値
切片項 (b0)	16.538
導入前の傾き (b1)	0.071
導入による初動変化 (b2)	-4.541
導入後の傾き (b1+b3)	-0.358

④上記③の意味を解釈する。



初期値が「16.538」であった、
 導入前、1月毎に発生件数は「0.071」件増える。
 導入により初動で、発生件数は「4.541」件減る。
 導入後では、1月毎に発生件数は「0.358」件減っていく。
 さらに、導入後は統計有意に減少していることを、
 認めている。

■ 「結果解釈 (線形モデル) _導入後を基準にする解析」

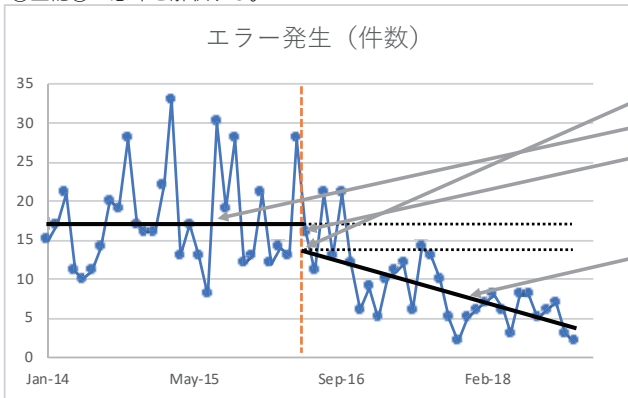
②JMPから得られた推定値を利用します。

項	推定値
b0	13.697
b1	-0.358
b2	4.970
b3	0.429

③もともと求めたかった推定値を計算します (特に、介入後の傾き)

項	推定値
切片項 (b0)	13.697
導入後の傾き (b1)	-0.358
導入前への変化 (b2)	4.970
導入前の傾き (b1+b3)	0.071

④上記③の意味を解釈する。



- 変動後初期値が「13.697」であった、
- 導入前、1月毎に発生件数は「0.071」件増える。
- 導入前への変化、発生件数は「4.970」件減る。
- 左図と起点が異なるため、戻すのであれば、 $4.970 - 0.071 - 0.358 = 4.541$ となり左図と一致します。
- 導入後では、1月毎に発生件数は「0.358」件減っていく。

令和2年 4月 2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 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光夫



次の職員の令和元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 細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 広島大学病院 感染症科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 大毛 宏喜 ・ オオゲ ヒロキ

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：)

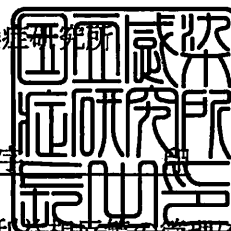
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

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 隆平



次の職員の令和元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 細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬剤耐性研究センター センター長
(氏名・フリガナ) 菅井基行・スガイモトユキ

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"/>	国立感染症研究所	<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。

2020年 3月 9日

厚生労働大臣 殿

機関名 名古屋大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 門松 健治 印



次の職員の令和元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 細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究
- 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) 八木 哲也 (ヤギ テツヤ)

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"/>	名古屋大学	<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"/>
-------------	---

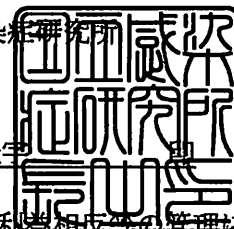
6. 利益相反の管理

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。

厚生労働大臣 殿

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 隆彦



次の職員の令和元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 細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬剤耐性研究センター 室長
 (氏名・フリガナ) 矢原耕史・ヤハラコウジ

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"/>	国立感染症研究所	<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。

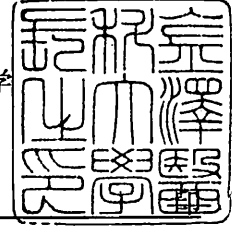
令和2年 3月 9日

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 金沢医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 神田 享勉



次の職員の令和元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 細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 飯沼 由嗣 ・ イヌマ ヨシツグ

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。

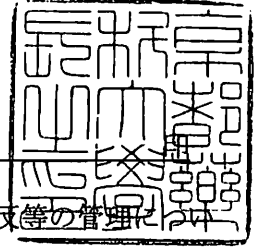
2020年 5月 1日

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 京都薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 後藤 直正



次の職員の令和元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 細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床薬剤疫学分野・教授
(氏名・フリガナ) 村木優一・ムラキユウイチ

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。

厚生労働大臣 殿

機関名 東海大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山田 清志



次の職員の令和元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 細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 小椋 正道 (オグラ マサミチ)

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東海大学	<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

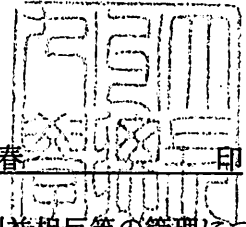
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

2020年 3月 23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 九州大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 久保千春



次の職員の令和元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 細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の確立のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 検査部 副臨床検査技師長
(氏名・フリガナ) 清祐 麻紀子 (キヨスケ マキコ)

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。