

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6年度（総括・分担）研究報告書

研究課題名（課題番号）： 国内外の薬剤耐性菌による集団発生対策及び適正使用等の対策・評価に資する研究（23HA1004）

研究責任者

都築慎也（国立健康危機管理研究機構国立国際医療センターAMR臨床リファレンスセンター 薬剤疫学室長）

研究分担者

浅井雄介（国立健康危機管理研究機構臨床研究センターデータサイエンス部 数理疫学室長）

田頭保彰（東京科学大学大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野 講師）

具 芳明（同 教授）

山岸拓也（国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所薬剤耐性研究センター 第四室長）

研究要旨 薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの実行においては病院・診療所・介護施設等を含む地域全体の医療と介護の場において、サーベイランス、抗菌薬使用量・適正使用、教育啓発、医療経済上の知見を得る必要がある。本研究は従来の「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」の中で課題となった点を解決し、新アクションプランの実行に必要な科学的知見を得ることを目的とする。

A. 研究目的：

様々な微生物の薬剤耐性（AMR）は、今なお世界的な公衆衛生上の大きな課題である。日本ではAMR対策の成果として抗菌薬の消費量（AMU）、なかんずく経口抗菌薬におけるAMUが大幅に低下したことが明らかになった。しかし抗菌薬や手指消毒薬使用量の適正性、とりわけ静注抗菌薬の適正性を測る指標については明確なものがない現状がある。さらに発生動向に注視を必要とする微生物も複数存在するが、その集団発生をいち早く捉えて報告するための基準にも確固として定義されたものはない。本研究ではこうした現状を踏まえ、以下の事項を明らかにすることを目標とする。

1. 静注抗菌薬の適正使用・手指衛生に関する指標の検討
2. AMU 減少に対する安全性の検討
3. 多剤耐性緑膿菌の届出体制の評価
4. AMR 事例のリスク評価と対応策の検討

5. アジア太平洋の AMR アウトブレイク対策の改善

B. 研究方法：

- （1）静注抗菌薬の適正使用・手指衛生に関する指標の検討

レセプトデータを用いて主要な感染症（菌血症など）による入院患者にどのような抗菌薬がどの程度の期間使われているか、また施設ごとの手指消毒薬消費量を把握する。入院患者の病名・細菌感受性検査結果から、静注抗菌薬使用の適正性を評価する。

- （2）AMU 減少に対する安全性の検討

国立病院機構のデータベースである The National Career Development Association (NCDA) のデータを用いることとし、データの利用申請を行った。また、世界各国の AMU 情報を収載した IQVIA 社の MIDAS データを用いて時系列分析を行い、静注抗菌薬消費量の一時的な減少傾向と新型コロナウイルス感染症

(COVID-19)の関連について精査した。加えてベトナムの一般人を対象にアンケート調査を行い、プライマリ・ケアにおけるAMUの経済的な負荷、それを適切に減らし得る対策について検討した。

(3) 多剤耐性緑膿菌の届出体制の評価

石川県内全89病院を対象として質問紙調査を行った。許可病床数等病院の基本情報と2018年から2023年の各年における入院患者での、培養検査検体提出患者数、カルバペネム耐性緑膿菌(Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)分離患者数及び多剤耐性緑膿菌(Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRP)分離患者数に関する質問紙を、2024年6月にEmailで配布し回収した。

(4) AMR事例のリスク評価と対応策の検討

北海道内全保健所の感染症法担当部署に所属している正職員(以下、実務者)238名を対象にして、2024年8~9月の間に、北海道電子自治体共同システムを利用したインターネットによる匿名式の調査を行った。調査項目は、薬剤耐性(AMR)対策等推進事業(全国保健所長会協力事業)やAMR臨床リファレンスセンターの抗菌薬意識調査レポート等の先行文献を参考に、①基本特性(職種、職位、感染症業務の職務年数等)、②AMRに関する認識(公衆衛生上の重大性、平時及び有事の保健所の役割、研修希望テーマ等)、③知識(院内感染対策、疾患特性、施策、保健所の役割等)、④取組(医療機関との会議参加状況、AMR関連の相談対応歴や発生届対応歴)とした。

今回、調査回答があった150名のうち、事務職を除く専門職(108名)に関する結果をまとめた。分析方法について、量的データは記述統計及び、平時における保健所の役割があると思う群と不明群との特徴の比較をFisherの正確確率検定で実施し有意水準を <0.05 とした。質的データは、フリーソフトウェア(KH coder)による語の抽出及びデータの特徴を把握し、カテゴリー別に分類・分析を実施した。

また栃木県内の107の病院において主に感染管理担当者及び検査担当者を対象に、以下の2つのアンケートを実施した。調査期間は2024年9月30日から2024年10月31日とした。

1) Google formsを用いたwebアンケート調査でカルバペネム耐性腸内細菌目細菌

(Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)の検査体制や対応状況について2022年の状況。

2) 2021-2022年に分離されたCREにつて薬剤感受性試験やカルバペネマーゼ確認検査の結果。

(5) アジア太平洋のAMRアウトブレイク対策の改善
ブルネイ、フィリピン、モンゴルにおいてそれぞれアウトブレイク対応に関するワークショップを実施した。

C. 研究結果:

1. 静注抗菌薬の適正使用・手指衛生に関する指標の検討

NCDAの利用申請を行い、承認された。次年度以降同データを用いた解析を進めていく。

手指消毒薬の消費量は、CRE、CRPAなどの多剤耐性グラム陰性桿菌の発生率と明らかな相関は見られないことを原著論文として報告した(Hayakawa et al. *J Infect Public Health* 2024、AMR対策アクションプラン中の戦略2-1、2-2、3-1に該当)。

2. AMU減少に対する安全性の検討

MIDASデータを用いた検討では、COVID-19パンデミック期におけるAMUの減少傾向は静注抗菌薬についても経口抗菌薬と同様であった。その減少は一時的なものであり、COVID-19そのものの影響と言うよりは移動制限などのNon-pharmaceutical interventionの影響による可能性が高いことが示唆された(Tsuzuki and Koizumi et al. *Clin Microbiol Infect* 2025、戦略2-2に該当)。ベトナムのプライマリ・ケアにおい

てインフルエンザ・Respiratory syncytial virus (RSV)の迅速検査キットを利用することが、安全にAMUを減少させる対策となる可能性を示した。結果は国際学会で発表され (ICC2024、イスタンブール)、原著論文として投稿中である (戦略1-2、2-2に該当)。

3. 多剤耐性緑膿菌の届出体制の評価

2018年から2023年の各年における各病院での培養検査検体提出患者数、CRPA分離患者数及びMDRP分離患者数の合計の推移に大きな変動はなかった。許可病床数との関係では、許可病床数が多い病院ほどCRPA分離患者数が多い一方、CRPA分離率は許可病床数に関わらず一定であった。

4. AMR事例のリスク評価と対応策の検討

北海道で実施した質問票調査について、回答割合は45% (108/238) であった。実務者の95% (103/108) が「AMRは公衆衛生上、重要な問題である」と同意した一方、実務者の97% (105/108) が苦手意識を持っており、その理由として対応経験の不足 (62%、65/105)、知識の不足 (48%、47/105)、研修機会の不足 (11%、11/105) に関する記述が多かった。

「抗菌薬・抗生物質はかぜに効くと思いますか？」の問いの正答が73% (79/108) であった一方、誤答が12% (13/108)、「分からない」の回答が15% (16/108) であった。職務年数に関わらず院内感染対策に関する内容を知っている割合が高かった一方、それ以外の項目については知っている割合が50%を下回り、比較的低い傾向であった。

AMR関連の発生届 (感染症発生動向調査5類感染症のうち、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、薬剤耐性アシネトバクター感染症の3疾患) のいずれかの対応歴がある者は22% (24/108) であり、職務年数に関わらず対応していた。また、発生届に対する対応内容について、届出医療機関への確認や行政検査対応の対応割合が高い傾向であった一方、院内及び地域の感染拡大に関する

リスク評価の対応割合は低い傾向であった。

栃木県で行ったwebアンケートでは、回答があったのは33病院 (回答割合31%)、菌株情報アンケートに回答 (以下、菌株情報回答病院) があったのは22病院 (回答割合21%) であった。これらの病院は対象とした107病院と比較して感染対策向上加算1算定病院 (以下、加算1病院) や病床数が多い病院の割合が高かった。Web回答病院と菌株情報回答病院では、加算算定状況、細菌検査室の設置状況、カルバペネマーゼ確認検査やCREの感染対策の実施状況に大きな差はなかった。

CREは菌株情報回答22病院のうち11病院 (50%) で分離されており、そのうち10病院 (91%) は加算1病院であった。また、355株中350株 (99%) は加算1病院で分離されていた。CREの届出基準のうち、メロペネムの最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が $\geq 2\mu\text{g/mL}$ の基準 (以下、メロペネム基準) を満たした株は355株中49株 (14%) であった。

5. アジア太平洋のAMRアウトブレイク対策の改善

ワークショップにはそれぞれ40名を超す参加者が参集した。これらの研修を通じ、医療機関におけるAMRアウトブレイク対応力強化に関し、経済的人的資源が限られること、検査室のキャパシティに制限があること、医療従事者の中でも耐性菌についての基本的知識が十分でないこと、リスク評価手法の理解が進んでいないこと、保健行政と病院とのアウトブレイク対応経験が乏しいこと、等複数の国で共通の課題が確認された。

D. 考察：

1. 静注抗菌薬の適正使用・手指衛生に関する指標の検討

静注抗菌薬もCOVID-19パンデミック期には経口抗菌薬同様の一時的な減少傾向が見られ、その減少は医師の診療行動の変容と言うよりは移動制限等に伴う

患者数自体の減少である可能性が示唆された。静注抗菌薬の適正使用も、単純な消費量によらない多面的な評価が必要と考えられた。

2. AMU減少に対する安全性の検討

迅速検査を適切に用いることで、呼吸器感染症診療のプライマリ・ケアにおいて安全にAMUを減少させることが可能であることが示唆された。今回の考察はベトナムでの研究成果に基づくため直ちにこの結果が日本に該当するかは確かではないが、一般に医師の処方はその診断に基づいて決定されるため、日本でも同様の結果が得られることは十分に期待でき、今後国内でも同様の現象が見られるか検討していく。

3. 多剤耐性緑膿菌の届出体制の評価

病院の規模に依らず、積極的な細菌検査によりCRP Aが多く分離されることが示唆された。MDRPは石川県感染症発生動向調査におけるMDRP感染症の定点当たり報告数は2013年以降ほとんどゼロだったが、一部の病院でMDRPが分離されていたことが明らかとなり、患者の転院等による感染伝播が起こりうることを示唆された。

4. AMR事例のリスク評価と対応策の検討

北海道で行った調査からは、多くの実務者が「AMRは公衆衛生上、重要な問題」と認識していた一方、苦手意識を持ちながらAMRの取組や対応に従事していたことが明らかとなった。また医療機関からのAMR関連の相談対応歴や発生届対応歴のある者は一部に限られ、さらに実務者によってAMR関連の届出に対する対応内容にばらつきがあることも確認された。AMR対策推進の観点から、実務者を対象としたAMR研修の需要とその必要性は高く、様々な機会を活用して、AMRの知識及び対応力の向上を図るための人材育成が必要と考えられた。

栃木県内で行った調査からは、県内の加算1病院におけるカルバペネマーゼ確認検査の実施体制は概ね整っていると考えられた。2025年4月7日以降、CREの

報告の必要性はメロペネムの感受性による基準のみとなったため、今回の結果から多くの株が報告対象外となり、病院や保健所・地方感染症情報センターの報告上の負担が軽減されることが期待される。

5. アジア太平洋のAMRアウトブレイク対策の改善

今後リスク評価に関して、実践の前にその概念の理解を深める取り組みが必要であると考えられた。活発な議論を行う事で、現地での病院間のネットワーク強化としても重要な機会になったと考えられた。また、本邦以外での薬剤耐性菌集団発生対応の準備状況やField Epidemiology Training Program (FETP)の対応力強化への関わりについての情報収集を行う貴重な機会になった。

E. 結論：

1. 静注抗菌薬の適正使用・手指衛生に関する指標の検討・2. AMU減少に対する安全性の検討

静注抗菌薬の消費量は移動制限などの政策によっても左右されるため、多面的な評価が必要である。人口レベルでのAMU減少が、同じく人口レベルでの死亡率に寄与するかは今後の検討を要する。

また感染症診療において迅速検査を適切に活用することは、安全なAMU減少に繋がりうる。

3. 多剤耐性緑膿菌の届出体制の評価

推計では、石川県全体で少なくとも年間283人のCRPA分離患者が発生することが見込まれた。MDRPは患者の転院等による感染伝播が起こりうることを示唆された。推計では、石川県全体で少なくとも年間7人のMDRP分離患者が発生することが見込まれた。今後、分離患者の保菌患者/感染症患者の内訳や重症度等に関する更なる研究を予定している。

4. AMR事例のリスク評価と対応策の検討

北海道内保健所のAMR対策推進の観点から、様々な機会を活用して、AMRの知識及び対応力の向上を図るための人材育成が必要であり、その一つの機会として、

上位職を対象に含めた実務者向けの研修が有用であると考えられた。

栃木県内で実施した調査からは、加算1病院のCRE検査実施態勢は概ね整っていると考えられ、新たな報告基準が導入されたことにより、今後は報告のために生じる負担が減少すると思われた。

5. アジア太平洋のAMRアウトブレイク対策の改善

いくつかの共通する課題が確認されたため、ワークショップや研修を実施する場合、それらをカバーした研修内容としていくことが望ましいと考えられた。

アジア太平洋のAMRアウトブレイク対策の改善に関しては、今後もWHO西太平洋地域事務局と連携しつつ、AMRに関するアジア太平洋ワンヘルスイニシアチブ(Asia-Pacific One Health Initiative on AMR:ASPIRE)の理念に照らし合わせて効果が見込まれる活動を更に推進していく事が重要と考えられた。

F. 健康危険情報：該当なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表：

1. 論文発表：

・研究代表（都築慎也）

- (1) Tsuzuki S*[†], Koizumi R[†], Asai Y, Ohmagari N. Trends in antimicrobial consumption: long-term impact of the COVID-19 pandemic. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Dec 7:S1198-743X(24)00591-3. doi: 10.1016/j.cmi.2024.12.005. [†] contributed equally.

- (2) Hibino H, Kitano T, Azuma T, Koizumi R, Matsunaga N, Tsuzuki S*, Ohmagari N. Disease burden of main bacterial infections in Japan, 2015-2020: A population-level study. *J Infect Chemother*. 2024 Nov;30(11):1114-1119. doi: 10.1016/j.jiac.2024.04.009.

- (3) Hayakawa K*, Asai Y, Tajima T, Endo M, Kawabata J, Fujii N, Sakaguchi M, Ishioka H, Tsuzuki S, Matsunaga N, Ohmagari N, Fukuda H. Evaluation of antimicrobial selective pressure using the multicenter semiautomatic surveillance system Japan surveillance for infection prevention and healthcare epidemiology. *J Infect Public Health*. 2024 Aug;17(8):102474. doi: 10.1016/j.jiph.2024.102474.

2. 学会発表：

- (1) Tsuzuki S*, Nguyen T, Toizumi M, Vo H, Hoang L, Anh D, Beutels P, Yoshida LM. Antimicrobial use for influenza-like illnesses in Nha Trang, Vietnam. International Congress of Antimicrobial Chemotherapy (ICC) 2024, Istanbul, Turkey, Nov 2024 (Oral)

・研究分担(山岸)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）：該当なし