

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークを強化するための研究」  
分担研究報告書  
薬剤耐性菌検査手法の精度管理と病原体サーベイランスの活用

研究分担者	松井真理	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
研究協力者	鈴木里和	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
	菅井基行	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
	山岸拓也	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
	門倉圭佑	国立感染症研究所	実地疫学専門家養成コース

研究要旨 令和元年度に実施された厚生労働省外部精度管理事業課題「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）」の結果に基づき、病原体検出マニュアルの改訂を行った。今年度より開始したWeb会議ツールを用いたレファレンスセンター会議は、議題の協議や情報共有に大変有用であったが、担当の7つの地方衛生研究所（地研）のうち1地研は所属施設からの参加が困難であり、地研におけるネットワーク環境のさらなる整備が望ましいと考えられた。薬剤耐性菌検査技術の維持向上のため、検査手技の動画や音声入りの講義スライドを作成配布した。複数の担当者で繰り返し確認できる利点があり、PFGE手法やタイピング解析の講義資料作成を希望する意見があがった一方で、研修会への参加要望もあり今後の研修手法についても引き続き検討が必要と考えられた。また、次世代シーケンサーを用いた薬剤耐性菌解析手法に関するプロトコルの作成と個別研修を試行した。サーベイランスデータ活用のため、患者報告と病原体報告を統合したリスク評価を実施している。その中で、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）についても地研での検査が実施されつつあることが確認され、VREの病原体サーベイランスの報告体制を整備する必要があると考えられた。

#### A. 研究目的

平成29年（2017年）3月の通知（健感発0328第4号）により、薬剤耐性菌の病原体サーベイランスが開始された。これにより、感染症法5類全数把握疾患であるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症届出患者分離株は、地方衛生研究所等でカルバペネマーゼ遺伝子等の検査が実施され、結果は感染症発生動向調査事業（NESID）の病原体検出情報システムを通じて報告されている。CREの中でも、感染対策上も治療上も重要とされているカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）の判別には、遺伝子検査が有用であり、病原体サーベイランスによって、CRE感染症届出患者におけるCPE分離状況が把握可能となった。

CREの検査は、令和元年度及び令和2年度に厚生労働省外部精度管理事業の課題として精度評価の機会が設けられた。本研究では、より高い検査精度を担保するため、精度管理事業での結果に基づき病原体検出マニュアルの改訂やその周知を行った。

今年度は新型コロナウイルス感染症の影響で、衛生微生物技術協議会でのレファレンスセンター会議が中止となり、毎年開催している薬剤耐性菌検査に関する技術研修

会も中止とせざるを得なかった。また、各自治体での病原体検査体制にも影響があったと考えられる。このように例年とは異なる状況の中、薬剤耐性菌検査のラボネットワーク及び各地研での薬剤耐性菌検査体制を維持するため、Web会議システムを用いたレファレンスセンター会議を開催し活動方針を検討するとともに、薬剤耐性菌検査技術講習方法の検討を行った。さらに、サーベイランスデータの有効活用のための検討を行った。

#### B. 研究方法

##### 1. レファレンスセンター会議に基づく活動方針の検討

Web会議システム（Zoom）を用いたレファレンスセンター会議を、国立感染症研究所（以下、感染研）薬剤耐性研究センターと各ブロックレファレンス担当の地方衛生研究所（以下、地研）（秋田県環境センター、横浜市衛生研究所、岐阜県保健環境研究所、大阪健康安全基盤研究所森ノ宮センター、広島県立総合技術研究所保健環境センター、愛媛県立衛生環境研究所、熊本県保健環境科学研究所の7施設）とで実施した。Web会議開催にあたっての課題を整理するとともに、地研からの意見を取り入れレファレ

ンスセンター活動方針を検討した。

## 2. 病原体検出マニュアル改訂と薬剤耐性菌検査技術講習方法の検討

令和元年度厚生労働省外部精度管理事業における CRE 検査の外部評価の結果、表現型検査であるβ-ラクタマーゼ試験の判定方法等の再周知が必要と考えられたため、病原体検出マニュアルの改訂を行った。

例年感染研で実施する薬剤耐性菌検査に関する技術研修会は、地研の検査担当者 20～30 名が参加していたが、今年度は新型コロナウイルス感染症拡大防止の観点から中止とせざるを得なかった。地研の検査技術維持向上のため、①担当者異動により薬剤耐性菌検査が実施困難な地研を対象とした個別研修の実施、②検査実技動画及び音声付き講義スライドを作成し、その他の個別研修資料、陽性コントロール DNA をまとめ、希望する地研・保健所へ送付した。送付資料内容に関するアンケートを依頼し、どのようなツールがより有用であるか検討した。さらに、③地研に今後さらに普及が進むと考えられる次世代シーケンサーを用いた薬剤耐性菌のゲノム解読・解析に関する個別研修を試行し、今後の研修プログラムやプロトコル作成のための検討を行った。

## 3. CRE 病原体サーベイランス報告データの精度管理と検査実施状況の評価

NESID 病原体報告システムに報告された CRE 検査結果は、前年度に引き続き、週に一度（原則 毎週金曜）に確認し、以下の内容を報告した自治体の検査担当者には内容の確認のためのメール問い合わせを行った。報告内容に誤りがあった場合は、修正を依頼した。

- ① 遺伝子型と表現型の検査結果矛盾
- ② 海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性、かつ、分離患者の海外渡航歴無しもしくは不明のもの
- ③ 原則実施すべき検査項目の未実施
- ④ 検査結果入力形式の誤り

検査実施状況評価のため、2019 年に検体採取された CRE 検査結果報告株のうち原則実施すべき項目がすべて実施された菌株数を、CRE 感染症届出患者数で除した値を報告率とし、自治体別の報告率を算出した。報告率が 70%以下の自治体には、検査実施状況について問い合わせを行った。

## 4. サーベイランスデータ活用に関する検討

サーベイランスデータは、継続的に確認し対策に活用することが必要と考え、病原

体サーベイランス（病原体報告）を担当する薬剤耐性研究センター（AMR-RC）と、感染症発生動向調査（患者報告）を担当する感染症疫学センター（IDSC）の間で、2018 年 10 月以降、ビデオ会議システム（Polycom）などを用いた両サーベイランスデータに基づく薬剤耐性菌感染症のリスク評価会議を、週に一度実施している。対象疾患は、感染症法 5 類全数把握対象疾患である、CRE 感染症、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症、薬剤耐性アシネトバクター（MDRA）感染症、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）感染症とした。CRE 感染症は、患者報告と病原体報告を突合し、カルバペネマーゼ遺伝子陽性株の集積がないかをリスク評価の指標とした。リスク評価に基づき、必要に応じて自治体への問い合わせや対応支援を行った。

## 5. 千葉県における CRE 感染症患者数の推計と感染対策の実施状況（研究協力者 門倉、山岸担当分、詳細は別添報告書のとおり）

サーベイランスデータ活用の一環として、千葉県内における 2015 年～2018 年の CRE 感染症患者数推計と感染対策の実施状況の実態調査を目的に、県内 286 医療機関を対象に質問紙調査を依頼した。CRE 感染症患者数の推計は、NESID に報告された CRE 感染症患者数と質問紙調査で回答が得られ CRE 感染症発症患者数を用いて算出した。感染対策の実施状況は、質問紙調査の結果に基づき評価した。

### C. 研究結果

#### 1. レファレンスセンター会議に基づく活動方針の検討

2020 年 6 月と 12 月にそれぞれ約 1 時間ずつ、計 2 回のレファレンスセンター会議を開催した。各自治体のネットワーク利用環境には差があり、所属施設から Web 会議に参加可能であったのは 6 月には 7 地研中 3 地研のみ（43%）であった。12 月には 6 地研（86%）に増加したものの、必ずしもすべての自治体で自施設から参加できる環境には至っていないと考えられた（表 1）。

表 1. 地研担当者の Web 会議参加方法  
（全 7 地研、数字は各参加方法の地研数）

	第一回 6 月 24 日	第二回 12 月 7 日
所属施設	3 (43%)	6 (86%)
自治体内の他施設（県庁など）	1 (14%)	0 (0%)
自宅	1 (14%)	1 (14%)
Zoom 接続不可（電話接続）	2 (29%)	0 (0%)

第一回会議では年度内の活動計画を協議した。例年実施していた検査担当者向けの研修は中止せざるを得ないため音声入り講義スライド配布などの要望があった。新型コロナウイルス検査対応により、薬剤耐性菌検査や報告にこれまでより時間がかかるなどの影響はあるものの、地研の細菌検査体制自体はおおむね維持されているようであった。ただし、細菌検査検体搬入数が減少した自治体もあり、届出や検体確保の遅れなどの影響が出ている可能性が考えられた。

第二回会議では、令和3年度に計画している病原体検出マニュアル改訂内容について協議した。令和2年度厚生労働省外部精度管理事業の課題として実施されたCRE検査結果の外部精度評価では、参加施設間で表現型検査結果にばらつきがみられた。施設間のばらつきを少なくし表現型検査の標準化をより進めるため、病原体検出マニュアルに未記載の検査実施条件（使用する培地の厚さ、菌液濃度調整方法など）を追記する予定である。会議では、感染研からこれらの条件の違いが検査結果に与える影響を検討したデータを示し、各地研から現状の実施条件や追記予定の内容に対する意見を得た。また、次年度の研修計画について協議した。

各会議後には、レファレンス担当地研以外の地研への情報共有のため、レファレンス担当地研を通じてすべての地研に議事録を共有した。

## 2. 病原体検出マニュアル改訂と薬剤耐性菌検査技術講習手法の検討

令和2年6月に、病原体検出マニュアル薬剤耐性菌 Ver2.0 を公開した。令和元年度外部精度管理事業で再周知が必要と考えられたCREの表現型検査方法と判定の項目を改訂したほか、薬剤耐性遺伝子検出用のマルチプレックスPCR法、近年間い合わせ件数が増えてきた薬剤耐性遺伝子型別用シーケンスの方法などを新規追加した。

薬剤耐性菌検査技術講習手法の検討について、①個別研修は、2日間の日程で9月と11月にそれぞれ各1回ずつ開催し、あわせて3地研3名が参加した。②表現型検査である3つの検査方法「阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認」「CarbaNP」「mCIM」について、各3分程度の実技動画を作成した。また、個別研修講義「抗菌薬総論」の音声付きスライドを作成し、その他の研修資料及び陽性コントロールDNAとまとめ、全国77の地研・保健所に送付した。アンケートには64施設（83%）より回答が得られた。配布した動画資料はおおむね好評であり（表2）、必要な個所を

繰り返し確認できる、複数名の担当者が確認できる、病原体検出マニュアルの文章だけではわからなかった細かな手技が確認できる点などを評価する意見が多かった。今後希望する資料で最も多かったのは、パルスフィールドゲル電気泳動（PFGE）法の実技動画であった。講義資料としては、タイピング解析や薬剤耐性機構など従来の研修で実施していたすべての講義資料を希望する意見があった（表3）。

表2. 動画資料の評価（選択回答、回答数64）

動画資料名	理解が深まった	理解がやや深まった	変化なし
阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認（実技）	46 (72%)	15 (23%)	3 (5%)
mCIM（実技）	48 (75%)	12 (19%)	4 (6%)
CarbaNP（実技）	43 (67%)	18 (28%)	3 (5%)
抗菌薬総論（講義）	45 (70%)	19 (30%)	0 (0%)

表3. 今後希望する実技動画や音声入り資料（自由回答、重複あり）

内容	回答施設数
パルスフィールドゲル電気泳動法（実技）	7
薬剤感受性試験（実技）	3
菌液塗布など検査手技の基本、検査の注意点など（実技）	2
すべての講義（講義）	5
タイピング解析（講義）	5
薬剤耐性機構、β-ラクタマーゼなどの解説（講義）	3
CRE検査結果の判定と解釈（講義）	1
JANISデータの解釈（講義）	1
その他（講義／実技）	3

③2020年3月9日～11日の日程で1名を対象に、次世代シーケンサーを用いた薬剤耐性菌のゲノム解読・解析に関する個別研修を試行した。参加者の自施設で抽出したDNAを持参してもらい、ライブラリ調製、クオリティチェック、iSeq（illumina）による配列解読、データ解析を実施し、各手順に必要なプロトコル案を作成した。将来的にプロトコルを公開できるよう、次年度以降引き続き検討を進めることとした。

### 3. CRE 病原体サーベイランス報告データの精度管理と検査実施状況の評価

NESID 病原体サーベイランスシステムに報告された、検体採取日が 2019 年 1 月 1 日～12 月 31 日の CRE 1,799 株(2021 年 4 月 8 日現在)のうち、精度管理問い合わせ対象となった株数、自治体数、報告された 1,799 株に占める問い合わせ対象株の割合(2019 年%)を表 4 に示す。項目①と項目④は報告時の誤りであったためすべて修正された。項目②は、1 株は報告時の誤りであったため修正されたが、残る 8 株は PCR 増幅産物等のシーケンスにより、報告に間違いがないことが確認された。項目③は、2 株は報告時の誤りのため修正され、残る 1 株は実際に未実施であり修正はなかった。2018 年の問い合わせ対象株の割合(表 4. 2018 年%)に比べると、項目③の問い合わせ対象が減少し、検査方法の認識が進んだと考えられたが、入力形式の誤りは 2018 年に比べて微増した。

表 4. 精度管理問い合わせ対象数

問い合わせ項目	株数 (自治体数)	2019 年 %	2018 年 %
①遺伝子検査と表現型検査の結果矛盾	6 株 (6)	0.3%	0.4%
②海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性かつ分離患者の海外渡航歴無し/不明	9 株 (7)	0.5%	0.7%
③原則実施すべき検査項目の未実施	3 株 (3)	0.2%	1.6%
④入力形式の誤り	74 株 (21)	4.1%	3.0%

検査実施状況は、原則実施すべき検査項目全てが実施された病原体報告株数(n=1,798)を患者報告数(n=2,333)で除した報告率で評価した(表 5)。なお、報告率が 70%以下の 11 自治体(地研)には検査実施状況を問い合わせ、報告漏れが確認された 6 自治体(地研)から追加報告された菌株も集計に加えた。2021 年 4 月 8 日現在、2019 年検体採取株の全国報告率は 77%であった。都道府県別報告率は、中央値 92%となったが、4 都県では 50%以下にとどまった(愛知県 10%、長崎県 23%、東京都 32%、岩手県 40%)。これらの自治体の報告率が低い要因として、自治体独自の菌株収集方針(積極的な菌株収集を実施していない、独自の菌株収集基準を定めているなど)や、一部の医療機関からの菌株提供が得られにくいなどの回答があった。

表 5. CRE 検査結果報告率

	2019 年	2018 年 (参考)
全国	77%	72%
都道府県別		
中央値	92%	86%
範囲	10-100%	0-100%
50%以下の都道府県数	4	9

### 4. サーベイランスデータ活用に関する検討

2020 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日の期間に、46 回の会議を開催し、IDSC から 56 件、AMR-RC から 15 件の計 71 件の議題を取り上げた。疾患別の内訳は、CRE 45 件(63%)、VRE 14 件(20%)、MDRA 11 件(15%)、VRSA 1 件(1%)であった。71 件のうち 48 件(68%)は、会議でのリスク評価後に自治体に対応状況の問い合わせ等を実施した。2 件は AMR-RC 4 室担当者が現地訪問し、対応の支援を行った。今年度は、リスク評価のためのチェックシートを作成し試行を始めた。

AMR-RC からの問い合わせ等は 21 件あり、疾患別(病原体別)内訳は CRE 14 件、VRE 6 件、VRSA 1 件であった。うち 4 件は CRE 感染症届出症例の集積が確認されたがリスク評価会議時点では病原体検査結果が未登録であったため、両サーベイランスを突合したリスク評価が実施できなかったことから、CRE 病原体サーベイランスへの登録を依頼した。また、地研における VRE の病原体検査は努力目標の位置づけであるが、AMR-RC から問い合わせを行った VRE 感染症届出症例の集積が確認された 6 件のうち 5 件は地研で病原体検査が実施されていた。

### 5. 千葉県における CRE 感染症患者数の推計と感染対策の実施状況(研究協力者 門倉、山岸担当分、詳細は別添報告書のとおり)

千葉県内の 286 医療機関に質問紙調査を依頼し、98 施設(34%)から回答を得た。CRE 感染症患者数推計の結果、2015 年～2018 年の千葉県内での CRE 感染症発症患者数は年間 80～110 例と考えられた。カルバペネマーゼ遺伝子検査を実施している施設は、回答の得られた 98 施設のうち 6 施設(6%)のみであった。感染対策実施状況は、CPE 検出時に 78%の医療機関が標準予防策に加え接触予防策を実施していたが、標準予防策のみ実施と回答した施設は 98 施設のうち 8 施設(8%)、200 床以上の医療機関(回答数 49 施設)に絞っても 4 施設(8%)認めた。

#### D. 考察

Web 会議システムを用いた薬剤耐性菌レファレンスセンター会議を実施し、レファレンス担当地研の意見を参考に活動方針を検討した。昨年度までは衛生微生物技術協議会の場でレファレンスセンター会議を実施しており、各自治体の業務や旅費の関係ですべての担当者が集まることは困難であったが、Web 会議システムを使用することで、すべての担当者が集まって協議する場を設けることができた。メールやアンケートでの意見募集とは異なり双方向のやり取りが可能であるため、参加したすべての地研の意見を聞くことができ、課題の協議や情報共有に大変有意義であったことから、次年度も年に2回程度のWeb 会議システムを用いたレファレンスセンター会議を開催することとした。しかしながら、7 地研のうち1地研は12月の会議時点でも所属施設からのWeb 会議システム参加は困難であり、自宅からの参加となった。希少感染症診断技術研修会などWebinarを用いた研修会も増えつつあり、次年度の薬剤耐性菌検査に関する研修会もWebinar形式での開催も検討している。地研におけるWeb 会議のネットワーク環境のさらなる整備が望ましいと考えられた。

参加者 20-30 名の規模で毎年実施していた薬剤耐性菌検査に関する技術研修は、今年度は中止せざるを得なくなったため、3分程度の検査実技動画や音声入りの講義スライドを作成し、薬剤耐性菌検査を実施している全国 77 の地研・保健所に送付した。動画資料の利点として、繰り返し確認できる点や、複数の担当で確認できる点が挙げられた。従来の技術研修会は、特に遠方の自治体からは旅費の問題で参加できる人数や回数が制限されるとの意見があったが、動画資料は人数の制限もなく全国一律に情報伝達が可能であった。一方で、研修とは異なり質問の機会は減少するなどの理由で研修会への参加を望む意見もあり、次年度の研修方法についても改めて検討する必要があると考えられた。今後配布を希望する資料として、PFGE 法の実技動画や、タイピング解析に関する音声付き講義資料の要望が複数の施設からあった。レファレンスセンター会議においても、PFGE のプロトコル配布を望む意見があり、その理由として PFGE は薬剤耐性菌のタイピング解析に有用な手法であるが、MLVA など別のタイピング手法が主流の病原体もあるため、各地研内で PFGE 技術の伝達機会が失われつつあることが挙げられた。次年度以降、PFGE プロトコルの配布を検討する必要性が考えられた。

CRE 病原体サーベイランス報告データ

の精度管理問い合わせ対象株のうち、実施すべき検査項目が未実施の株は 2018 年に比べ減少しており、検査方法の認識がさらに進んだと考えられた。一方で、入力形式に誤りのあった株の割合はわずかに増加した。この中には本来入力すべき検査結果欄や菌種名欄が誤って空欄のまま報告された検体もあり、入力者の注意を求めめるだけでなく、病原体報告システム入力時に自動で確認されるなど、報告システム側にも改良の余地があると思われた。

サーベイランス活用の一環として実施している ISDC との会議は、これまでに延べ 200 件以上の事例を取り上げてリスク評価を実施した。CRE については患者報告と病原体報告を突合し、カルバペネマーゼ遺伝子陽性株の集積がないかを検討した。会議時点で病原体報告がなく両サーベイランスを突合したリスク評価ができなかった事例について検査状況を問い合わせたところ、一部の事例では病原体の搬入が遅れているもしくは搬入されなかったとの回答もあり、新型コロナウイルス感染症対応のため、保健所による菌株収集体制に影響があった可能性が推察された。次年度、2020 年検体採取分の CRE 病原体報告率を集計し、全国的な薬剤耐性菌検査の実施状況を評価する予定である。

千葉県における CRE 感染症患者数の推計と感染対策の実施状況の調査では、non-CPE CRE に比べて CPE 検出時により厳重な感染対策を実施している医療機関が多い一方で、院内で CPE かどうかの判別のための遺伝子検査を実施している施設は回答のあった協力医療機関の 6%のみであった。残る医療機関ではどのように CPE を判別しているかの情報は本研究では得られていないが、CRE 病原体サーベイランスによって CPE の分離状況が明らかになったことは、各医療機関での院内感染対策にも資するデータになると考えられた。

#### E. 結論

令和元年度の厚生労働省外部精度管理事業の結果に基づき、病原体検出マニュアルを改訂した。今年度より開始した Web 会議ツールを使用したレファレンスセンター会議は、課題の協議や情報共有に大変有意義であり、次年度も引き続き実施することとした。薬剤耐性菌検査技術の維持向上のため、従来の研修会に代わり、実技動画や音声入りの講義スライドを作成配布した。今後 PFGE 手法やタイピング解析に関する動画資料作成の要望があったため検討したい。一方で、質問等の機会が減少するなどの理由で研修への参加を望む意見もあり、次年度の研修方法についても検討する必要がある

えられた。サーベイランスデータ活用のため実施しているリスク評価会議において、地研での VRE 病原体検査状況を問い合わせた 6 件のうち 5 件は検査が実施されていた。病原体サーベイランスとしての VRE 検査結果報告体制の整備が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

感染症法 5 類全数把握対象疾患である VRE 感染症の感染症発生動向調査における 2020 年の届出患者数は、これまでで最も多い 135 例 (2021 年 1 月 25 日現在) となった。特定の地域ではなく全国的に届出が増加しており、病原微生物検出情報 (IASR) 速報記事 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/vre-m/vre-iasrs/10264-495p01.html>) を作成し、注意喚起を行った。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 上地あゆみ, 大城春奈, 下地法明, 玉城 格, 原國政直, 宮城哲哉, 高良武俊, 木村太一, 松井真理, 鈴木里和, 菅井基行, 関塚剛史, 黒田誠, 栗国徳幸, 手登根稔. 海外渡航歴のない患者より FRI 型カルバペネマーゼの新規バリエント *bla<sub>FRI-7</sub>* を保有する *Enterobacter cloacae* complex を検出した一症例. 日本臨床微生物学会雑誌. 30(4):273-278, 2020.
2. 福田千恵美, 松田明日香, 松井真理, 鈴木里和, 関塚剛史, 黒田誠, 菅井基行. *bla<sub>GES-5</sub>* 保有 *Serratia marcescens* が検出された 1 症例. 日本臨床微生物学会雑誌. 31(1):17-21, 2021.

##### 学会発表

1. Matsui M, Suzuki S, Sugai M. National pathogen surveillance for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Japan, 2017-2018. 30<sup>th</sup> ECCMID, April 2020. (COVID-19の影響で現地開催は中止、アブストラクト公開のみ)
2. 松井真理, 鈴木里和, 梅山隆, 河合康洋, 宮崎義継, 菅井基行. 地方衛生研究所等におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌検査の外部精度評価. 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 1月29日～2月28日, 2021年, Web開催.
3. 塩本高之, 児玉洋江, 塩座美夏, 谷村睦美, 金戸恵子, 木村恵理子, 松井真理, 鈴木里和, 菅井基行. カルバペネマーゼ産生性試験で陽性を示す, AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子 *bla<sub>ACT-28</sub>* 保有 *Enterobacter cloacae* complex について.

て. 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会. 1月29日～2月28日, 2021年, Web開催.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

(別添)

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークを強化するための研究」  
分担研究報告書  
薬剤耐性菌検査手法の精度管理と病原体サーベイランスの活用  
～千葉県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症患者数の推計と  
感染対策の実施状況～

研究分担者 松井真理 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター

研究協力者 門倉圭佑 同 実地疫学専門家養成コース  
山岸拓也 同 薬剤耐性研究センター

研究要旨 千葉県では感染症発生動向調査でCRE感染症が近年増加していた。そこで、2020年2月と6月に2015-2018年の県内医療機関を対象に、CREとCPEの検出状況及び2020年2月の感染管理実施状況に関し、郵送による質問紙調査を実施した。98医療機関（34%、98/286）から回答を得た。CRE感染症患者数は2015年以降、毎年28、65、66、56であった。Capture-Recapture法を応用した推計では、2015年以降80、91、92、110のCRE感染症患者が県内で発生していると考えられた。CRE分離患者数については、医療機関の病床数にCRE分離患者数が比例すると仮定した場合、2015年以降325、365、372、470県内で発生していると考えられた。CPEに関しては、院内で耐性遺伝子検査を実施している医療機関が6しかなく、正確な発生状況は把握できなかった。県内医療機関では、Non-CPE CRE検出時に53医療機関（54%）では標準予防策に加え接触予防策も併せて実施していた。CPE検出時には76医療機関（78%）が接触予防策を実施していたが、200床以上でも4医療機関（8%）が接触予防策を実施していなかった。CRE検出時のスクリーニングは、17医療機関（17%）で実施していた。情報共有は67医療機関（68%）で行われていたが、200床未満では26医療機関（53%）でしか行われていなかった。千葉県内ではCRE感染症患者やCRE分離患者が2015年以降増加してきており、その対策のため、CRE分離患者が確認された時の接触予防策やスクリーニング実施の強化徹底、転院時の他院との情報共有の体制構築が重要である。

#### A. 研究目的

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌  
(Carbapenem-resistant  
Enterobacterales: CRE) はカルバペネム系  
抗菌薬を含む多くの抗菌薬に対し耐性を示  
す腸内細菌目細菌であり、それにより引き  
起こされる感染症は腹腔内感染症、尿路感  
染症、敗血症など様々な感染症をおこし、  
時に致命的になる。CRE は様々な機序で薬  
剤耐性になるが、カルバペネマーゼを産生  
する腸内細菌目細菌  
(Carbapenemase-producing  
Enterobacterales: CPE) の場合、プラスミ  
ド上にあるカルバペネマーゼ遺伝子が菌種  
を超えて伝播する可能性があり、その拡散  
防止は公衆衛生上重要である。

近年、千葉県内で感染症発生動向調査に  
おいて患者報告数が増加していた。そのた  
め、千葉県内において当該感染症の患者  
数が真に増加しているか調べるため、千  
葉県内における CRE 感染症患者数推  
移の推計を行うこととした。

また、CRE や CPE が分離された際の医  
療機関における院内感染対策については、  
標準予防策強化や感染経路別予防策の実  
施が必要となるが、その実施状況の実態  
は分かっていない。そこで千葉県内の医  
療機関において、CRE や CPE の探知時  
にどのような

感染対策を実施しているかも調べるこ  
ととした。

#### B. 研究方法

##### 1. 研究デザイン

横断研究

##### 2. 情報源、研究対象者

①2015年1月から2018年12月に感染  
症発生動向調査システム(NESID)に報告  
された千葉県内の医療機関における CRE  
感染症患者

②千葉県内の医療機関に対し CRE、CPE  
感染症への対応や発生状況に関する質  
問紙への協力を2020年2月と6月に呼  
びかけ、本研究に賛同した医療機関(研  
究協力医療機関)から得られた同期間  
の CRE 感染症患者と CRE 分離患者と  
した。

##### 3. データの解析方法

###### ①県内 CRE 感染症患者数の推計

2015年～2018年の NESID における千  
葉県内医療機関の CRE 感染症患者数  
と質問紙調査における CRE 感染症患  
者数を用い、Capture-Recapture 法<sup>1</sup>  
を応用し、県内全体の CRE 感染症患  
者数を推計し、NESID の感度を算出  
した。

###### ②県内 CRE 分離患者数の推計

(別添)

医療機関の病床数に CRE 分離患者数が比例するという前提のもと、上記県内全体の CRE 感染症患者数の推計値から県内全体の CRE 分離患者数を推計した。

③CRE (CPE) 検出時における感染対策実施状況について

質問紙調査の結果から、各研究協力医療機関の CRE (CPE) 検出時における感染対策実施状況について、病床の規模 (病床数 200 床未満の医療機関 VS 病床数 200 床以上の医療機関) や NESID における CRE 感染症患者報告の有無別によって違いがあるか Fisher 正確検定および  $\chi^2$  乗検定によって比較した。有意水準は 0.05 未満とし、多重比較は Bonferroni 補正を行った。

#### 4. 倫理面への配慮

本研究は、国立感染症研究所倫理審査を経て行われた。NESID の CRE 感染症の情報に含まれる医療機関名を利用し、質問紙調査では各病院からの症例数などの情報を利用したが、それらの情報からは個人の特定は困難である。

### C. 研究結果

#### 1. 質問紙調査への回答状況

県内に存在する 286 病院に調査用紙を配布し、98 (34%) の回答を得た。病床規模でみると、200 床未満の医療機関からは 49 (27%)、200 床以上からは 49 (48%) だった。

#### 2. CRE 感染症患者の発生状況

NESID では 2015 年から 2018 年までに CRE 感染症患者数は 66 から 96 へと増加していたが、質問紙調査では CRE 感染症患者数は 2015 年から 2017 年まで 28 から 66 へと増加し、2018 年には 56 と前年より減少していた (表 1)。2018 年は他の年よりも質問紙回答数と NESID で報告されていた症例数との間に乖離が多く見られた (表 1)。Capture-Recapture 法を応用した推計を行った結果、県内全体の CRE 感染症患者数は年毎に 80 から 110 へと増加しており、NESID の感度は毎年 80%~88% と算出された (表 2)。なお、病床数と CRE 感染症発症患者数との間には明らかな相関が認められなかった (決定係数 2015 年 0.0086、2016 年 0.1429、2017 年 0.0464、2018 年 0.1391)。

質問紙調査では、CRE 分離患者に関しては、2015 年から 2018 年まで、分離医療機関数、分離患者共に増加傾向であった (表 3、2015 年 26 医療機関 196 患者、2018 年 34 医療機関 271 患者)。CRE 分離患者数が病床規模に比例して増加すると仮定し、県内全体の CRE 分離患者数を推計すると、これら 98 医療機関におけるデータと NESID 情報

から、県内 CRE 分離患者数は、2015 年以降毎年、325、365、372、470 発生していると推計された。

CPE 分離患者数に関しては、カルバペネマーゼの検査実施医療機関が、質問紙調査で回答があった 98 施設中 6 施設 (6%) と少なく、状況把握が困難であった。

#### 3. CRE、CPE 検出時の感染対策実施状況

Non-CPE CRE 検出時に標準予防策のみ実施していたのは 31 医療機関 (32%) であり、200 床未満 18 医療機関 (37%)、200 床以上 13 医療機関 (27%) であった (表 4)。Non-CPE CRE 検出時に接触予防策も併せて実施していたのは、53 医療機関 (54%) であり、200 床未満 20 医療機関 (41%) に比べ、200 床以上 33 医療機関 (67%) で多かった ( $p=0.01$ )。

CPE 検出時には 78% の医療機関が標準予防策に加え接触予防策を実施していたが、標準予防策のみ実施というところも 8 医療機関 (8%) 認め、200 床以上の医療機関であっても 4 医療機関 (8%) 認めていた。

CPE 検出時のスクリーニング検査は 19% の医療機関でしか実施されていなかった。

また CRE 感染症患者在施設へ移動する際の患者情報の提供は全体では 67 医療機関 (68%) で行われていたが、200 床未満では 26 医療機関 (53%) でしか行われておらず、200 床以上の 41 医療機関 (84%) に比べて低かった ( $p<0.01$ )。

#### D. 考察

千葉県内で 2015 年から 2018 年に発生した CRE 感染症患者数は毎年 80 例~110 例ほどと推計され、年々増加している可能性が考えられた。質問紙調査の結果における 2018 年の CRE 感染症患者数の減少は、本調査での 2018 年で見られた NESID への報告数と本調査における CRE 感染症患者数の乖離により、CRE 患者数を過小評価している可能性が考えられた。CRE 分離患者数についても毎年 325 例~470 例と推計され、年々増加している可能性が考えられた。

Capture-Recapture 法による県内全体の CRE 感染症患者数の推計値から算出した NESID の感度は概ね 80% で年によるばらつきが乏しく、安定した傾向が認められた。今後 NESID 報告を 1.2 倍することで県内の CRE 感染患者数が見積もられると考えられた。

県内医療機関における CRE、CPE 検出時の感染対策の実施状況について、nonCPE CRE 検出時にも約半数の医療機関で接触予防策も実施されていた。環境感染学会の指針<sup>2</sup>では、nonCPE CRE 検出時には標準予防策の実施を基本とし、必要時に接触予防策を行うよう記載されているが、多くの病院で接

(別添)

触予防策が実施されていることが分かった。一方で、CPE 検出時にも約 2 割の施設が接触予防策を実施していないことが明らかになり、特に 200 床以上の医療機関でも少なからず非実施の医療機関を認めた。その理由を明らかにし、非実施医療機関に対し予防策の実施を周知していくことが県内での感染拡大防止に重要であると考えられた。スクリーニング検査は CPE 検出時においてもおよそ 2 割の施設でのみ実施しており、200 床以上の医療機関でも 29%でしか行われておらず、積極的には実施されていない状況が見受けられた。CRE 感染症患者在他施設へ移動する際の医療機関間の患者情報の提供は、特に病床数 200 床未満の医療機関では約半数が行っておらず、情報共有体制の整備を進めていく必要があると考えられた。

全体として、200 床以上の医療機関ではスクリーニング検査の実施や他施設移動時の CRE 感染症患者情報の提供を含めた CRE 感染症発生時の感染対策について、病床数の少ない 200 床未満の医療機関よりも重点的に感染対策を実施している傾向があった。200 床未満の医療機関では、非回答の項目も多かった。資源が限られるこのような医療機関では、それほど費用が掛からない転院時の耐性菌検出情報の共有の強化を重点的に進めることが現実的であると考えられた。

#### E. 結論

県内の CRE 感染症患者数は年々増加している可能性があり、対策強化が必要である。本解析から、県内では概ね NESID 報告数の 1.2 倍の CRE 感染症患者数が発生していると思われた。CPE 検出時の接触予防策やスクリーニングの実施、情報共有の強化は必ずしも十分ではなく、強化していく必要があると考えられた。資源が限られている 200 床未満の医療機関では、特に情報共有などを重点的に推進していくことが現実的と考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

#### 参考文献

1. K.Tiling, et al International Journal of Epidemiology. 2001. 30(1):12-14.
2. 日本化学療法学会・日本感染症学会・日本環境感染学会・日本臨床微生物学会. カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題 (2017). 2017年

#### 謝辞

医療機関への研究参加呼びかけにご協力いただいた千葉県健康福祉部、千葉県衛生研究所感染症学研究室、千葉市保健福祉局健康部、千葉市保健福祉局医療衛生部環境保健研究所、船橋市保健所保健総務課、千葉県医師会入江康文会長、千葉市医師会斎藤博明会長、船橋市医師会寺田俊昌会長、千葉大学医学部附属病院感染制御部猪狩英俊先生、高柳晋先生、千葉均看護師長、藤原満里子感染管理認定看護師、村田正太副技師長、千葉ネット柴田幸治先生に感謝いたします。

(別添)

表1 千葉県における質問紙調査とNESIDにおけるCRE感染症報告医療機関数と報告されたCRE患者数、2015-2018年

報告年	質問紙回答有 NESID報告有 (一致)		質問紙回答無 NESID報告有		質問紙回答有 NESID報告と数相違		質問紙回答有 NESID報告無		質問紙とNESID でCRE報告無 (未回答医療機関)
	施設	CRE患者	施設	CRE患者	施設	CRE患者 (質問紙/NESID)	施設	CRE患者	医療機関数
2015	5	6	9	14	18	22/46	0	0	66(220)
2016	8	20	7	9	14	41/44	2	4	69(217)
2017	9	31	6	7	10	31/40	3	4	73(213)
2018	8	24	5	7	16	26/65	3	6	69(217)

表2 千葉県内CRE感染症患者数のCapture-Recapture法を応用した見積もりとNESIDの報告感度、2015-2018年

報告年	Capture-Recapture法 を応用した患者推計値	NESID感度
2015	80	82%
2016	91	80%
2017	92	85%
2018	110	88%

表3 千葉県質問紙調査参加98医療機関におけるCRE分離患者数の推移、2015-2018年

報告年	CRE分離、全体		CRE分離、200床未満		CRE分離、200床以上	
	医療機関数	患者数	医療機関数	患者数	医療機関数	患者数
2015	26	196	3	8	23	188
2016	29	223	5	13	24	210
2017	31	229	6	12	25	217
2018	34	271	4	22	30	249

(別添)

表4 千葉県におけるCRE、CPE患者に対する病床規模別の感染予防策実施状況

病床別			200床未満		200床以上		p値*
			N=49		N=49		
			症例数	割合	症例数	割合	
CRE検出時の感染対策	Non-CPE CRE 検出時	標準予防策のみ	18	37%	13	27%	<0.05
		接触予防策を加える	20	41%	33	67%	
		その他/記載なし/不明	11	22%	3	6%	
	CPE検出時	標準予防策のみ	4	8%	4	8%	0.07
		接触予防策を加える	34	69%	42	86%	
		その他/記載なし/不明	11	22%	3	6%	
スクリーニング 検査実施状況*	Non-CPE CREが検出された時	7	14%	15	31%	0.09	
	CPEが検出された時	5	10%	14	29%	0.04	
	海外医療機関の入院・受診歴がある場合	0	0%	6	12%	0.03	
	ICUへ入室する前	0	0%	1	2%	1.00	
	その他	10	20%	11	22%	1.00	
他施設移動時の 患者情報提供状況	記載なし/実施なし	28	57%	16	33%	0.02	
	あり	26	53%	41	84%	<0.01	
	なし	14	29%	5	10%		
記載なし/不明	9	18%	3	6%			

\* Bonferroni補正を適応