

厚生労働行政推進調査事業費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

AMR に関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ (ASPIRE) の実行に関する研究

令和4年度 総括研究報告書

研究代表者 菅井 基行

令和5(2023)年 5月

研究要旨

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。アジアAMR東京閣僚会議 (2016年4月16日) において、①サーベイランス・モニタリング、②臨床対応 (感染予防管理・抗微生物薬適正使用)、③抗微生物薬規制水準の向上・アクセス確保、④研究開発、について具体的なロードマップの策定・実行支援を行うための枠組みである「AMRに関するアジア太平洋ワンヘルス・イニシアチブ (ASPIRE)」の創設を宣言した。さらに、アジア諸国のアクションプランの策定・実行支援を行うために、日本のリーダーシップにて、「AMRワンヘルス東京会議」が過去3回にわたり開催され、2020年2月の同会議において、ASPIREに基づき「サーベイランスシステムと検査機関ネットワーク」、「医療マネジメント」、「抗微生物剤のアクセスと規制」、「研究開発」の主要な4項目について各ワーキンググループが設置された。本研究では、「サーベイランスシステムと検査機関ネットワーク」、「医療マネジメント」、「抗微生物剤のアクセスと規制」の3つのワーキンググループが協力し、ASPIREに向けた活動を実施した。

研究分担者：

山岸 拓也 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター・室長
大曲 貴夫 国立国際医療研究センター 国際感染症センター・センター長
小松澤 均 広島大学医系科学研究科細菌学教室 教授

菅井グループ研究協力者：

矢原 耕史	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	室長
平林 亜希	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
梶原 俊毅	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
保阪 由美子	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
矢野 大和	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
川上 小夜子	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤研究員
北村 徳一	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤研究員
鹿山 鎮男	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	室長
Hazim Khalifa	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
Liansheng Yu	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	研究員
林 航	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	研究員
森谷 晃	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤職員
久恒 順三	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	室長

岩尾 泰久	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
黒木 香澄	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
瀬川 孝耶	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
杓野 祥子	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤研究員
菅原 庸	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	室長
中野 哲志	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	主任研究官
近藤 恒平	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	研究員
左 弁	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	研究員
坂本 典子	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤職員
Elahi Shaheem	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤職員
荒井 千夏	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤研究員
Aung Min Soe	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤研究員
Le Nhat Minh	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	非常勤研究員
Eustachius Hagni Wardoyo	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター	客員研究員 / Mataram University, Indonesia

A. 研究目的：

1. サーベイランスシステムと検査機関ネットワーク

アジア各国のサーベイランスシステムの構築を支援するために、WHO/OIE/FAO が推進する三輪車サーベイランス（ESBL 大腸菌に関するヒト、動物、環境における調査）の実施を希望する国と協力し、サーベイランス体制構築のための技術支援を行うとともに、各国で得られたサーベイランスデータを効率的に集計してレポートを作成し、WHO の求める集計データを作成可能な環境を構築することを目的とする。

2. 医療マネジメント

薬剤耐性医療関連感染事例のリスク評価ガイドンスのためのツールを作成し、途上国の医療従事者や公衆衛生担当者を対象とした研修、フォローアップを実施することで、途上国における薬剤耐性医療関連感染事例への対応能力支援体制を構築することを目的とする。

3. 抗微生物剤のアクセスと規制

欧米及びアジア諸国の抗菌薬のアクセス・規制に関するリスク評価、本邦の各種手引き等の改定・多言語化、地域の医療に応じた抗菌薬適正使用プログラムの作成を行い、多角的な観点からアジア各国の実情にあわせた抗菌薬適正使用の推進に関する体制を構築することを目的とする。

B. 研究方法：

1. サーベイランスシステムと検査機関ネットワーク

我が国の院内感染対策サーベイランス JANIS を元に構築した英語版サーベイランスシステムのプログラム整備・強化を実施するとともに、各国で得られたサーベイランスデータを供覧できるホームページを開発・運用する。またオーストラリアと協力してサーベイランスシステムの活用を各国に働きかけ、各国でのサーベイランスデータの入力からシステムへのアップロードとレポート作成までの流れを支援する。

三輪車サーベイランスの実施を希望する国(6か国程度)にサーベイランス対象の選定、サンプリング方法、培養方法などの技術支援を行い、分離した菌株を広島大学医系科学研究科細菌学において収集・保存し DNA を抽出・精製後、国立感染症研究所・薬剤耐性研究センターにて菌株を用いて感受性検査、精製 DNA を用いてゲノム解析を実施する。得られたデータは各国の担当者と共有するとともに、各国担当者を介して WHO GLASS に報告する。またサーベイランスの観点から従来の JANIS システムではカバーできない在宅医療利用者、診療所入所者の耐性菌情報を明らかにするため、在宅医療を行っている 2 か所の有床診療所に協力してもらい、在宅患者約 50 名と入院患者約 40 名の口腔及び便検体に存在する薬剤耐性菌を培養し、耐性率を明らかにするとともに耐性遺伝子の保有状況を PCR 法やメタゲノム解析法を用いて明らかにする。また、臨床情報と合わせ、在宅及び有床診療所における保菌に関連する因子を解析する。

2. 医療マネジメント

【全体計画】

医療マネジメントにおいては、感染症アウトブレイク対応に関する各国の公衆衛生担当者の理解と技術を高め、その国家間ネットワークの形成を目的とする。諸外国のリスク評価の手法と評価状況について事前調査を実施し、それらの結果と日本におけるリスク評価と対応の仕組みを参考に、他国でも利用可能な薬剤耐性医療関連感染事例のリスク評価ガイダンスを多言語（アジアを中心とした10カ国程度）で作成し、利用可能な形で公開する。

また、これらのツールを公衆衛生担当者が活用・実践するためにリスク評価手法に関するWebもしくは本邦での途上国の医療従事者や公衆衛生担当者30名を対象としたオンラインまたはオンラインの研修を実施する。研修後は継続的な実践に関し、現地訪問・支援によりモニタリングとフォローアップを行い、薬剤耐性医療関連感染事例への対応能力支援体制の構築を形成する。薬剤耐性医療関連感染事例に関係する各国の保健省や国立病院等の関係者に教育・研修などへの参加機会を提供することで、対応能力の強化、ネットワークの構築が期待される。

【計画の詳細】

(1) 多言語対応リスク評価ガイダンスの作成と公開：

諸外国のリスク評価の状況及び手法並びに評価区分やリスクの推定の考え方についてASPIREのワーキンググループ2に参加している国の保健省の担当にメール調査を実施する。また、薬剤耐性医療関連感染事例のリスク評価に関し、地域レベルで対応できるよう多言語（10カ国程度）のリスク評価ガイダンスを作成し、公開する。

(2) 研修の実施とネットワーキング：

途上国各国の保健省や国立病院等の関係者（医師・獣医師）を対象とし、上記リスク評価ガイダンスとリスク評価手法に関する研修（1回15名程度）を2回開催する。（基本的に同じ内容で、対象者を初回は保健省等の担当者、2回目は病院等の現場担当者とする）。日本国内で開催し、COVID-19の状況を鑑み、本邦研修の開催が困難であればWeb（Zoom等を使用）での開催を実施する。研修は2日間とし、座学と演習を実施する（英語で実施）。

研修後は、現地訪問・支援によりモニタリングとフォローアップを行い、薬剤耐性医療関連感染事例への対応能力支援体制の構築を形成する。COVID-19の流行状況を鑑み、現地訪問・支援が困難な場合にはオンラインでの遠隔フォローアップを実施する。

3. 抗微生物剤のアクセスと規制

・ワンヘルスの観点から欧米とアジア諸国の抗菌薬のアクセス・規制について、各国アクションプラン、Joint External Evaluation (JEE)を中心に文献調査する。具体的には、抗菌薬の流通および安全性・品質管理する機構設置や、処方箋を元にした抗菌薬販売・調剤の規制について評価を行い、地域レベルで実装可能な対策をまとめ、報告書を作成する。

・上気道炎および下痢症を対象とした本邦の抗微生物薬適正使用の手引きをアジア諸国に紹介する。同手引きの導入を希望された地域に対して、医療体制や疾病構造に合わせた改訂を行い、成果物を配布する（3カ国程度）。

・本邦の抗菌薬適正使用プログラムを参考に、アジア地域の抗菌薬適正使用プログラムと照らし合わせ、地域の医療体制に合わせた抗菌薬適正使用プログラムを作成する（1カ国程度）。

これらを通じて、流通、規制、病院、診療所と多角的な観点から、アジア各国の現状に合わせた抗微生物薬適正使用を推進する体制を構築する。

令和4年度上記の計画にもとづき分担研究者が調査、研究を行い、データの蓄積、解析には薬剤耐性研究センターを中心としたネットワークを活用した。年に少なくとも2回の班会議を実施し、情報交換を行うとともに解明すべき事項について共同研究を実施し、研究班の目的を達成するための調整を行った。

（倫理面への配慮）

本研究課題を遂行するにあたり、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し実施した。

C. 研究結果:

菅井グループ

(1) 各国で得られたサーベイランスデータを効率的に集計してレポートを作成し、WHOの求める集計データを作成可能なASIARS-Netシステムについて、レポートの内容をユーザーがカスタマイズできる機能と、同システムに取り込まれた自国の全データをCSVファイルとして出力する機能の設計と調達準備を進めた。また、同システムのトップページを作成する準備を進めた。

(2) 三輪車プロジェクトのプロトコルを使用したESBL保有大腸菌サーベイランスを、主にアジア各国で進めるための準備を行った。これまでにベトナム、インドネシア、マレーシア、ブルネイ、フィジー、フィリピン、エジプトに参加を呼びかけた結果、ベトナム、インドネシア、マレーシア、フィ

リピン、エジプトは参加の意思を表明したため、MOA、MOC など必要書類作成の準備を進めた。ベトナムについては、すでにサーベイランス対象株の一部（ヒト血液由来大腸菌）が到着したため、解析の準備を進めた。インドネシアではアイルランガ大と MOA を結び、すでにサンプリングを開始した。マレーシアについては Institute of Medical Research と MOC を結び、薬剤耐性研究センター研究員を現地に派遣し、サンプリング、収集株の解析に関する技術支援を行なった。エジプトはカウンターパート大学首脳部が難色を示したため、MOC の締結に至らなかった。フィリピンは WHO WPRO の仲介で DOH Research Institute for Tropical Medicine が中心となり informal meeting を開き、このプロジェクトに参加するかどうかを議論した。

山岸グループ

(1) 11月29日—30日にアジア太平洋地域6カ国・地域の医療従事者や行政担当者13名（一部オンライン）と国内の感染症対策専門家3名を招いた2日間のワークショップを開催し、薬剤耐性菌アウトブレイク対応のガイダンスに関する意見を集約した。

(2) 薬剤耐性菌アウトブレイク事例への関係者の対応に関しリスク評価のガイダンス案を作成し、WHO 西太平洋地域事務局が作成したアウトブレイク対応ガイダンスも使用した AMR アウトブレイク対応の指導者トレーニングを WPRO と共同でカンボジアにおいて開催し、講師を務めた。

なお、年度初めの約半年は、新型コロナウイルス感染症対応で日本国内への入国と活動が困難であったことから、当初予定していたリスク評価に関する研修は実施を見送った。

大曲グループ

(1) 欧米およびアジア諸国の抗菌薬のアクセス規制について文献調査のまとめを行った。

(2) 抗微生物薬適正使用の手引き第二版およびダイジェスト版の英訳を作成した。さらに、抗微生物薬適正使用の手引き第二版はベトナム語訳を作成した。

(3) 抗菌薬適正使用プログラムの推進について協力可能な国を探るための情報収集を行った。ブータン保健省と AMR 対策の重要性について認識を共有し、協力体制を確立していくことで合意した。またベトナム保健省とも協力体制を構築する方法を模索している。

小松澤グループ

(1) アジア諸国とのサーベイランスシステムの構築のため、研究プロジェクトに関する大学間協定の締結作業を進め、オーストラリアのメルボルン大学、インドネシアのエアランガ大学、マレーシアの Clinical Research Malaysia と共同研究契約を締結した。

(2) 在宅医療利用者の薬剤耐性菌サーベイランスを行い、利用者101名からの検討を終了した。101名の在宅医療利用者のうち、第3世代セファロスポリン耐性グラム陰性耐性菌は20名から33株分離した。ESBL 遺伝子保有株は、*bla*_{CTX-M1} 6株、*bla*_{CTX-M2} 2株、*bla*_{CTX-M9} 1株、*bla*_{TEM} 6株、*bla*_{SHV} 2株を認めた。MRSA については、10名の分離を認めた。

D. 考察:

調査事業の決定から、事業を開始するまでの期間が短いにも関わらず、各グループがそれぞれの担当ワーキングの参加国と連携をして事業を開始することができた。菅井グループでは ASIARS-Net の導入にあたって必要なプログラム改修を、また三輪車サーベイランス実施にあたり参加希望国と打ち合わせを行った。特に事前準備として、参加国と MOC 等の締結、outsourcing contract の締結など小松澤グループと連携しながら進めたが、各国特有のルールがあることがわかり、今後の取り組みに役立つことと思われる。山岸グループは AMR アウトブレイク対応の指導者トレーニングを WPRO と共同で実施したが、今後はリスク評価に関する研修を実施する予定である。大曲グループではアジア諸国の抗菌薬のアクセス規制について文献調査と抗微生物薬適正使用の手引きの英訳、ベトナム語訳を作成し、それを元にブータン、ベトナムでの協力体制構築を進めた。今後、これらの国において抗微生物薬適正使用の手引きの活用が期待される。

E. 結論

ASPIRE に基づき「サーベイランスシステムと検査機関ネットワーク」、「医療マネジメント」、「抗微生物剤のアクセスと規制」について日本のリーダーシップの下に ASIARS-Net システムの改良、アジアにおける三輪車サーベイランスの準備、薬剤耐性菌アウトブレイク対応ガイダンス作成、文献調査を進めた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

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. Kutsuno S, Hayashi I, Yu L, Yamada S, Hisatsune J, Sugai M. Non-deacetylated poly-N-acetylglucosamine-hyperproducing *Staphylococcus aureus* undergoes immediate autoaggregation upon vortexing. *Front Microbiol.* 2023; 13: 1101545.
2. Yu L, Hisatsune J, Kutsuno S, Sugai M. New Molecular Mechanism of Superbiofilm Elaboration in *Staphylococcus aureus* Clinical Strain. *Microbiol Spectr.* 2023 Jan 31;11(2): e0442522.
3. K. Kakimoto, S. Nishiki, Y. Kaga, T. Harada, R. Kawahara, H. Takahashi, E. Ueda, N. Koshimo, H. Ito, T. Matsui, K. Oishi, T. Yamagishi. Effectiveness of patient and staff cohorting to reduce the risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) acquisition: A retrospective cohort study during a VRE outbreak in Japan. *J Hosp Infect.* 2023; 134: 35-42.

2. 学会発表
なし

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