

令和元年度全国保健所長会研修会 2020.1.27
新宿区牛込笹笥町区民ホール

AMR対策における地方衛生研究所の役割と 保健所との連携

愛媛県立衛生環境研究所
四宮 博人

政府レベルで 薬剤耐性対策が推進 されている

薬剤耐性は公衆衛生の重要な問題として認識されており…

昔からそうだった
だろうか？

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン

National Action Plan on Antimicrobial Resistance

2016-2020

平成 28 年 4 月 5 日

国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議

2010

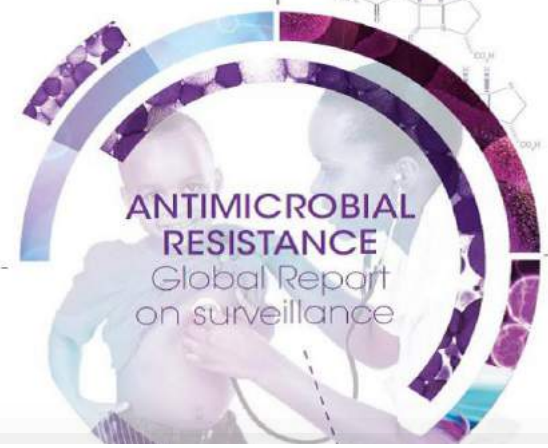
Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

Korolikova E, Kuznetsov M, Al A Toleen, Tawfik R, Wajid J, Rajwani F, Fakhri Butt, Rawkhan Rafiqi, Umar Chaudhary, Michel Doornik, Christian G Giske, Sreenivasulu Padma Krishna, Anil Kumar, Saad Mubarek, Shouab Muehling, Tobias van Marle, David Robinson, Andrew Thomson, Chandra Shekhar, Michael P. Walker, Udayan Singh, Jyoti Singh, Madhu Sharma, Shreshth Shrivastava, Manojkumar A. Thiruvananthapuram, Javed Tariq, Sagar Upadhyay, Marlene Wenzel, Willem Van Klingeren, David M. Livermore, Axel Woelfel

Summary
Background Gram-negative Enterobacteriaceae with resistance to carbapenem conferred by New Delhi metallo-β-lactamase 1 (NDM-1) are potentially a major global health problem. We investigated the prevalence of NDM-1, in multidrug-resistant Enterobacteriaceae in India, Pakistan, and the UK.



2014



2011

World Health Organization

World Health Day – 7 April 2011

Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow

Antimicrobial resistance is not a new problem but one that is becoming more dangerous, urgent and consolidated efforts are needed to avoid regressing to the pre-antibiotic era.

For World Health Day 2011, WHO introduced a six-point policy package to combat the spread of antimicrobial resistance.

2015



SIXTY-EIGHTH WORLD HEALTH ASSEMBLY
Agenda item 15.1

A68/A/CONF.1 Rev.1
25 May 2015

Global action plan on antimicrobial resistance

Draft resolution with amendments resulting from informal consultations

2013

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013

CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE

9,000 DRUG-RESISTANT INFECTIONS PER YEAR

600 DEATHS

7,900 CARBAPENEM-RESISTANT ALBACUTELLA SPP.

1,400 CARBAPENEM-RESISTANT E. COLI

THREAT LEVEL: URGENT

CRE HAVE BECOME RESISTANT TO ALL OR NEARLY ALL AVAILABLE ANTIBIOTICS



2016

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン

National Action Plan on Antimicrobial Resistance

2016-2020

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

Karthikeyan K Kumarasamy, Mark A Toleman, Timothy R Walsh, Jay Bagaria, Fafhana Butt, Ravikumar Balakrishnan, Uma Chaudhary, Michel Doumith, Christian G Giske, Seema Irfan, Padma Krishnan, Anil V Kumar, Sunil Maharjan, Shazad Mushtaq, Tabassum Noorie, David L Paterson, Andrew Pearson, Claire Perry, Rachel Pike, Bhargavi Rao, Ujjwayini Ray, Jayanta B Sarma, Madhu Sharma, Elizabeth Shee, Mandayam A Thirunarayan, Jane Turton, Supriya Upadhyay, Marina Warner, William Welfare, David M Livermore, Neil Woodford

Summary

Background
lactamase
multidrug

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の世界拡散



夕刊)

インド・パキスタンで感染 抗生物質、大半効かず ■医療ツアー助長か

【ワシントン＝勝田敏彦】ほとんどの抗生物質が効かない多剤耐性細菌がインド、パキスタンから欧州に広がっていることがわかった。安価な医療などを求めて世界を旅する「メディカルツーリズム」が拡大を助けたとみられる。英国、インド、パキスタンなどの国際チームが論文を発表したが、インドからは反発も出ている。

英医学誌ランセットの伝染病専門姉妹誌に先掲掲載された論文によると、チームはインド、パキスタン、英国の患者から分離された大腸菌などを分析。幅広い抗菌効果を示す抗生物質カルバペネムに対する耐性遺伝子「NDM-1」を持つ細菌の試料をインド、パキスタンから計143例、英国で37例見つけた。

カルバペネムは重症の感染症の治療の「最後のとりで」ともされる重要な薬。耐性菌の発生を防ぐため、乱用は強く戒められているが、論文によると、インドでは処方箋なしで大量に使われ、耐性遺伝子発生の温床になって死にいた。

AFP通信によると、パキスタンで旅行していたベルギー男性が6月、この耐性遺伝子を持つ細菌に感染して死にいた。

今回見つかった細菌は病原性がそれほど高くはないと見られるが、チームは、耐性遺伝子がほかの細菌へと飛び移って耐性が広がりやすい性質に注目。ほとんど抗生物質が効かない病原性の高い菌が生まれるおそれがあり、世界的な医療問題になる可能性がある。と監視の必要性を訴えている。

こうした指摘に対し、インドは反発している。現地メディアによると、野党・インド人民党の幹部は「論文はインドがメテオカルツーリズムの人気目的地となつてきたタイミングで出ており、疑わしい」と述べた。

NDM-1 infection hotspots



Source: The Lancet

新型耐性菌か、院内感染110人

ほとんど全ての抗菌薬が効かない多剤耐性菌「**メタロβラクタマーゼ（MBL）産生菌**」の院内感染が、国立病院機構大阪医療センターで起きていたことがわかった。過去3年間に入院した約110人の患者が保菌・感染していた。

同センターは2月中旬に保健所に「複数の患者から耐性菌が検出された」と届け出た。MBL産生菌は免疫が弱った人が感染すると肺炎などになることがある。入院中に死亡した患者もいた。同センターは感染拡大を防ぐため、一部病棟で新規の入院患者受け入れを停止したり、病院職員に手指の消毒徹底を指示したりしている。

感染症の専門家は「**新型多剤耐性菌（CRE）**による院内感染だ」と説明する。CREの大規模院内感染は国内では報告例がないという。

CREは世界各地で広がっており、日本でも最近報告された。厚生労働省では国への報告対象にすることを検討している。

多剤耐性菌に46人が院内感染 9人が死亡か

帝京大病院は3日、ほとんどの抗生物質が効かない多剤耐性菌アシネトバクター・バウマニに患者46人が院内感染し、27人が死亡したと発表した。うち9人は死亡と感染の因果関係が否定できないという。

警視庁は業務上過失致死の疑いもあるとみて調べている。

(毎日新聞 H22(2010)年9月3日)

薬剤耐性菌感染症

(感染症法の対象疾患 H26(2014).9)

五類感染症（全数）

- (1)カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症
- (2)バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)感染症
- (3)バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症
- (4)薬剤耐性アシネトバクター(MDRA)感染症

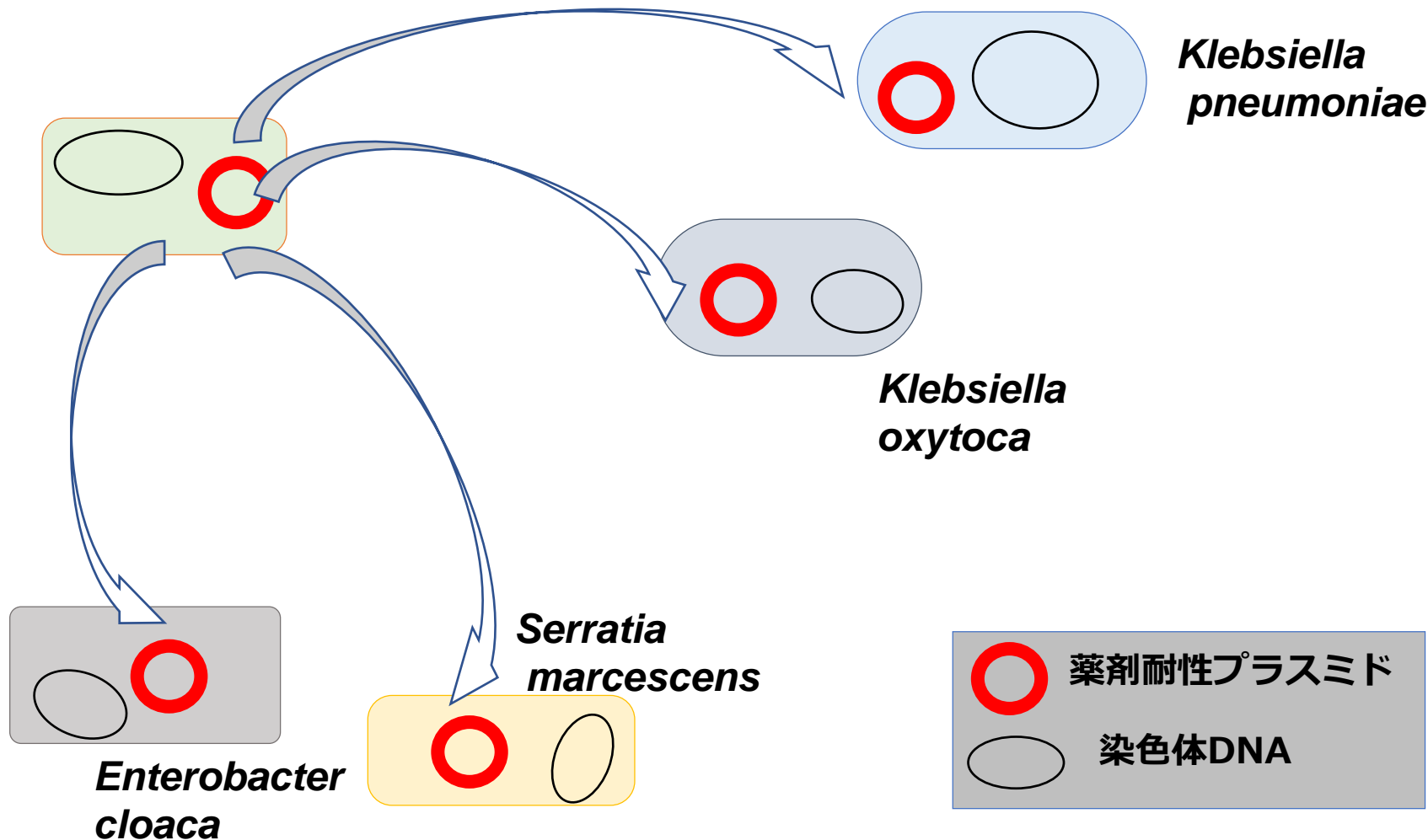
五類感染症（定点）

- (1)ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)感染症
- (2)メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症
- (3)薬剤耐性緑膿菌(MDRP)感染症

公衆衛生上問題となっているCREの特徴

1. **CREによる感染症は治療が困難**となり、敗血症（bacteremia）を引き起こすと最大で半数が死亡すると報告され、その広がりが国際的に警戒されている。
2. CREはカルバペネムに耐性を獲得した**腸内細菌科細菌の総称**であり、*Escherichia*、*Klebsiella*、*Providencia*、*Serratia*、*Enterobacter*、*Proteus*、*Salmonella*、*Shigella*で検出頻度が高い。
3. これらの菌種はヒトや動物の腸管内など酸素が乏しい環境でも生育可能であり、**一度陽性となった症例は長期間保菌する可能性**がある。
4. **保菌している場合は、ほかの人に感染伝播させる可能性**があり、便の直接接触や皮膚の接触により伝播し、医療機関では主に医療従事者の手指を介して広がるほか、医療器具、ベッド柵、コンピューターキーボードなどの物品を介する伝播もある。
5. CREはフルオロキノロンやアミノグリコシドにも**広範囲多剤耐性を獲得**している場合が多い。また、菌種、抗菌薬感受性、PFGEパターンが異なっても**プラスミドによって同一の耐性遺伝子が水平伝播**していくことがある。

薬剤耐性プラスミドが異なる菌種（腸内細菌科細菌） 間で水平伝達している



薬剤耐性菌対策の転換

～自治体の役割～

平成18(2006)年の医療法改正により、全医療機関に対し、**院内感染対策委員会**の設置が義務付けられ、院内感染対策が推進されてきた。平成24(2012)年度の診療報酬改定により、感染防止対策地域連携加算が創設され、**任意の医療機関間の感染対策ネットワーク**の構築も推進されてきた。

主な対象菌：MRSA, MDRP



平成23(2011)年及び平成26(2014)年の、厚生労働省医政局指導課長通知では、**地方自治体**は「**保健所及び地方衛生研究所を含めた地域における院内感染対策のためのネットワークを整備**」すること、「**地方衛生研究所等において適切に院内感染起因微生物を検査できるよう体制を充実強化**」し、「**地方衛生研究所**が薬剤耐性菌の検査において地域の中心的な役割を担うことが望ましい」としている。**新たな対象菌種：CRE**

薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの 6分野と目標 (H28(2016)年)

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・創薬
 6. 国際協力
-

戦略2.4 医療機関、検査機関、行政機関等における 薬剤耐性に対する検査手法の標準化と検査 機能の強化

背景：

薬剤耐性(AMR)に関する検査について、全国統一的な精度管理が実施されておらず、AMRに関する動向調査・監視を行い評価する上での障壁となっている。また、**薬剤耐性遺伝子(ARG)を含むAMRに関する詳細な検査については、実施が可能な検査機関が限られている。**

取組：

1. **公衆衛生・動物衛生検査機関***における薬剤耐性情報収集・提供機能の強化・拡充
2. **公衆衛生・動物衛生検査機関**における分子疫学に基づく動向調査・監視のための新技術の開発・導入促進（マイクロアレイ法、全ゲノム配列解析(WGS)、メタゲノム解析等）

(* 国立感染症研究所、**地方衛生研究所**、動物医薬品検査所、家畜保健衛生所等)

CREの届出基準

	最小発育阻止濃度 (MIC)	阻止円
メロペネム	$\geq 2 \mu\text{g}/\text{m l}$	22 mm以下
あるいは下記の両方		
イミペネム	$\geq 2 \mu\text{g}/\text{m l}$	22 mm以下
セフメタゾール	$\geq 64 \mu\text{g}/\text{m l}$	12 mm以下

- ✓ 通常無菌的であるべき検体（血液、髄液、腹水）から分離された菌であること。
- ✓ 通常無菌的でない検体（尿、便）から分離された場合は感染症の起因菌であること。

CREの耐性メカニズム

- ✓ 何らかのカルバペネム分解酵素（カルバペネマーゼ, CPE）の産生
- ✓ 何らかの β -ラクタマーゼの過剰発現と外膜透過性の減少

カルバペネム耐性
腸内細菌科細菌
(CRE)

カルバペネマーゼ
産生腸内細菌科細菌
(CPE)

CPEを見つけることが大切！！

カルバペネマーゼ遺伝子の種類と特徴

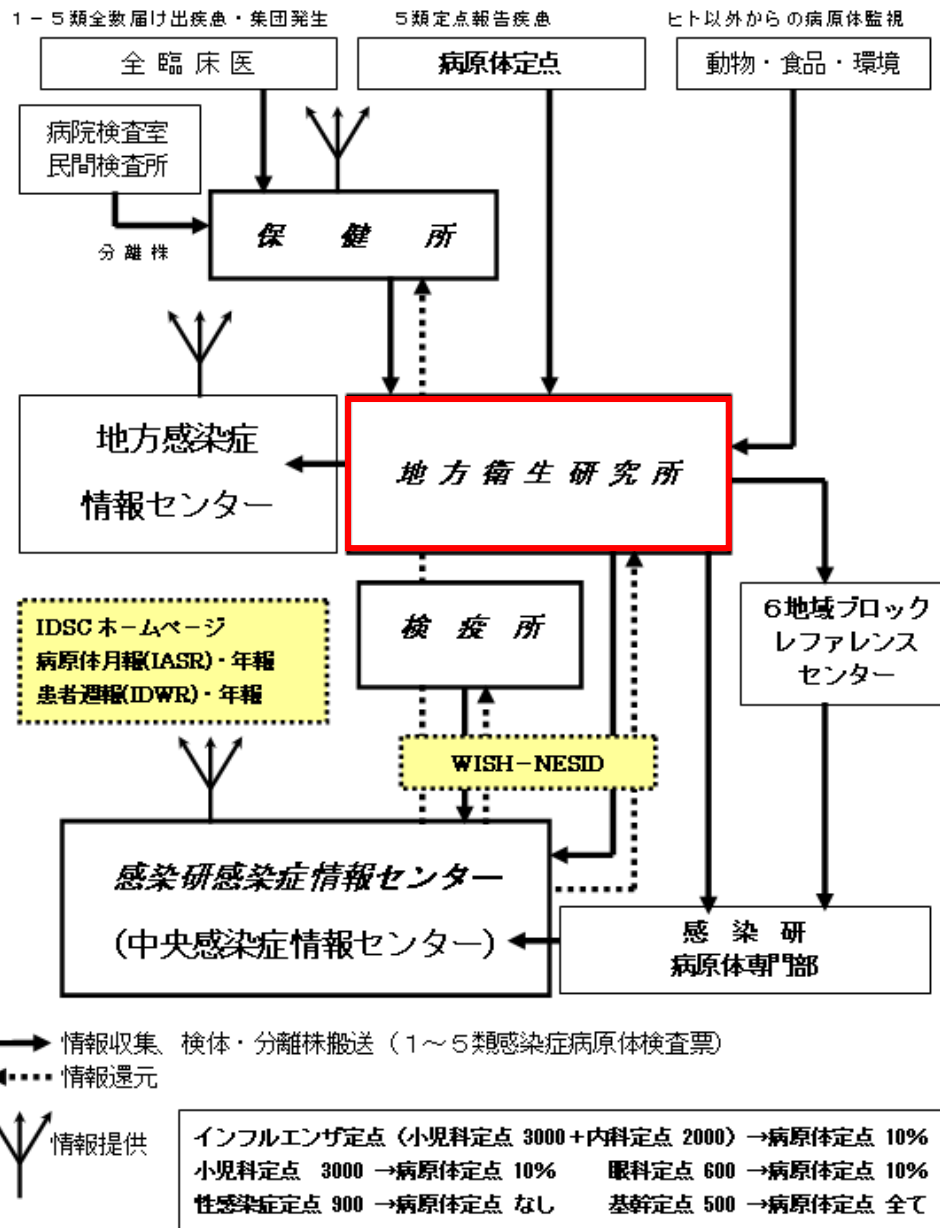
Amblerの分類	酵素の種類	型	特徴
classA	セリン型	KPC	米国や欧州地域に広がりつつあるタイプは主にKPC-2である。ボロン酸で阻害される。
		GES	GES-4/5のようにカルバペネマーゼ活性を有するものとESBLがある。日本でも検出され始めている。
classB	メタロ型	IMP	イミペネムの分解活性が強い。しかし、ステルス型のIMP-6/34なども報告されている。日本やアジアに多い。
		VIM	多くは、緑膿菌からの報告である。腸内細菌の報告は多くないが欧州各地で検出され、アウトブレイク事例もある。
		NDM	インドのみならず、世界各地に急速に広がりつつある。
classD	セリン型	OXA-48	欧州に広がっているが、世界に拡散されつつある。

病原体サーベイランス

病原体サーベイランスは、患者発生サーベイランスとともに、我が国の感染症サーベイランスの根幹をなすものである。その目的は、患者検体より病原体を分離、培養、同定し、**流行している病原体の特性を明らかにすること**にある。病原体の特性とは、**血清型、遺伝子型、抗原型、塩基配列、変異、薬剤耐性**等を指す。

病原体サーベイランスでは、患者発生報告の情報と異なり、患者由来の検体を得て検査を行うことから、**検体の提供、収集、搬送等の対応**と、**病原体を取り扱う検査室の設備、試薬等の手配**、さらには正確な技術をもった**臨床微生物の専門家の配置**が必要となる。

図1. 感染症発生動向調査病原体サーベイランス体制



感染症法の改正

平成26年11月に、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」が改正され、**感染症に関する情報の収集体制の強化が図られた。**

改正法では、知事（緊急時は厚生労働大臣）は、**全ての感染症の患者等に対し検体の採取等に応じること、また、医療機関等に対し保有する検体を提出すること**等を要請できる旨が規定された（平成28年4月より施行）。

厚生労働省健康局結核感染症課長

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等に係る 試験検査の実施について

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等の薬剤耐性を有する細菌による感染症の一部については、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（平成10年法律第114号。以下「法」という。）第12条第1項の規定に基づき、医師による届出が行われていますが、地域における薬剤耐性菌のまん延などの流行状況を把握するためには当該耐性菌に係る詳細な解析を行う必要があります。

このため、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」の届出があった際には、下記により地方衛生研究所等での試験検査の実施及び地域内の医療機関等への情報提供を行うとともに必要に応じた対策の実施をお願いします。

また、全数届出が求められている5類感染症のうち、「バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症」、「バンコマイシン耐性腸球菌感染症」及び「薬剤耐性アシネトバクター感染症」についても、同様に当該患者検体等の提出を求め、地方衛生研究所等での試験検査の実施等に努めるようお願いします。

なお、試験検査の実施に当たっては、国立感染症研究所に対し、検査方法等の技術的助言を求めることが出来ることを申し添えます。

本通知の内容

1. 法第12条第1項の規定に基づき、医師から「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」の届出があった際には、法第15条第3項第八号の規定に基づき、**医療機関等に対し、当該患者の検体又は当該患者から分離された病原体の提出を求める。**
2. 医療機関等から提出された検体又は病原体について、別添の検査法を参考に、**耐性遺伝子等の試験検査を実施**する。
3. 検査結果については、**感染症サーベイランスシステム（NESID）の病原体検出情報システムを通じて、所定の事項を厚生労働省に報告**する。また、検出された薬剤耐性菌の状況及び耐性遺伝子等検査結果について、当該地域の**医師会及び医療機関等に対し、定期的に情報提供**を行う。
4. 耐性遺伝子等検査結果等により地域における流行が懸念される場合は、必要に応じ、**医療機関等と協力し、流行状況について情報収集に努める**。また、同一医療機関で耐性菌の集積が疑われた場合には、速やかに当該医療機関に結果を報告する。
5. 本件に係る試験検査の実施については、感染症発生動向調査事業の負担金の対象となる。

1 耐性遺伝子の検出

●PCR 法による主要なカルバペネマーゼ遺伝子の検出

IMP 型、NDM 型、KPC 型、OXA-48 型

○いずれも不検出の場合、以下のカルバペネマーゼ遺伝子のPCR 法による検出

VIM 型、GES 型、IMI 型、KHM 型、SMB 型

β-ラクタム耐性機序の確認のためPCR 法による耐性遺伝子の検出

○基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)遺伝子

CTX-M-1 group、CTX-M-2 group、CTX-M-9 group

○AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子：MOX 型、CIT 型、DHA 型、ACC 型、EBC 型、FOX 型の6 種

2 阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認

●メルカプト酢酸ナトリウム(SMA)/EDTA 阻害有：メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)

●ボロン酸 阻害有：KPC 型

○ボロン酸及びクロキサシリン 阻害有：AmpC 型

○クラブラン酸 阻害有：基質特性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL)

3 カルバペネマーゼ産生性を確認する他の方法

○Carba NP テスト

○Carbapenem Inactivation Method (CIM)

4 パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)解析 (同一菌種による伝播が疑われる場合に実施)

5 プラスミドゲノムおよび染色体ゲノム解析 (次世代シーケンズ (NGS) 技術が導入されていない地方自治体では感染研に依頼し、感染研においてS1-PFGE により染色体DNA とプラスミドDNA を分離後精製、NGS 解析を実施)

地方衛生研究所において実施可能な検査法

～検査原則として実施する検査項目～

● PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子の検出

地衛研タイプ	IMP 型	NDM 型	KPC 型	OXA-48 型
都道府県 47	95.7%	95.7%	95.7%	95.7%
政令指定都市 19	94.7%	94.7%	94.7%	89.5%

● 阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認

地衛研タイプ	メルカプト酢酸ナトリウム	ボロン酸
都道府県 47	93.6%	91.5%
政令指定都市 19	89.4%	89.4%

(H30(2018)年1月時点)

地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査体制整備までの経緯

	感染症法改正・通知など	感染研・レファレンスセンターの活動	
2011年 (H23)	6月 医政局指導課長通知 地研における院内感染起因微生物 検査体制の充実強化		依頼に応じた 個別研修など
2014年 (H26)	9月 感染症法 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症が5類全数把握疾患に		研修
2015年 (H27)		薬剤耐性菌レファレンスセンター 発足（現在 7地研）	陽性コントロール 配布
2017年 (H29)	3月 健康局結核感染症課長通知 「CRE感染症等に係る試験検査の 実施について」 → CRE病原体サーベイランス開始		検査に関する 問い合わせ対応

地方衛生研究所向け技術研修（例年9月）

2014年頃～
のべ280名以上参加

参加者の経験に合わせて選択可能な4コース(複数コース参加可能)

研修コース	日数	2019年 参加者数
基本コース	2.5日間	32
実践コース	2.0日間	19
タイピングコースI (PFGEタイピング解析) サポート：感染症疫学センター、FETP	1.5日間	18
タイピングコースII (NGS plasmid解析) サポート：病原体ゲノム解析研究センター	1日間 (1泊2日)	12

*11月-12月頃 PCR用陽性コントロールDNA、研修資料の配布



研修の実際

全国の地研薬剤耐性菌検査担当
者が顔見知りになり
⇒薬剤耐性菌ラボネットワーク



レファレンスセンター事業

1. 発生頻度が少なく、自治体を越えた地域の代表となる地方衛生研究所を定め、検査体制を構築する必要がある感染症
2. ほぼすべての地方衛生研究所で検査が行われており、検査診断の重要性から、検査法の開発、標準化、精度管理を行う必要がある感染症等
3. 感染研等に中央レファレンスセンターがおかれ、それぞれ6-10カ所程度の地方衛生研究所が地方レファレンスセンターとして選定されている。

1. エンテロウイルス
2. レジオネラ
3. アルボウイルス
4. ノロウイルス・ロタウイルス
5. 大腸菌
6. 寄生虫
7. ボツリヌス・百日咳
8. 動物由来感染症

9. 結核
10. インフルエンザ
11. カンピロバクター
12. アデノウイルス
13. レンサ球菌
14. 麻疹・風疹
15. リケッチア
16. HIV関連
17. 薬剤耐性菌

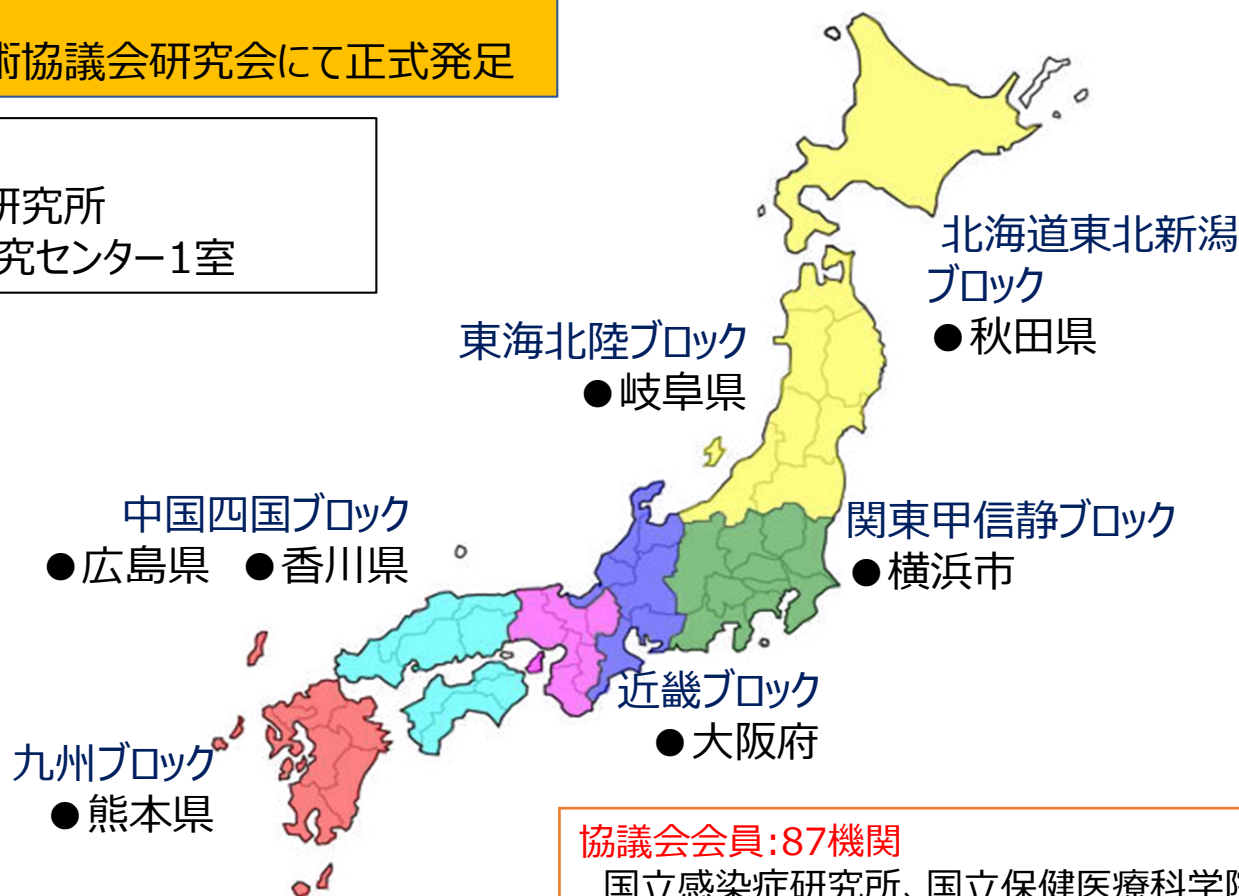
薬剤耐性菌レファレンスセンター

2015年

衛生微生物技術協議会研究会にて正式発足

事務局

- 国立感染症研究所
薬剤耐性研究センター1室



協議会会員:87機関

国立感染症研究所、国立保健医療科学院、国立医薬品食品衛生研究所、地方衛生研究所 (80)、検疫所 (4)

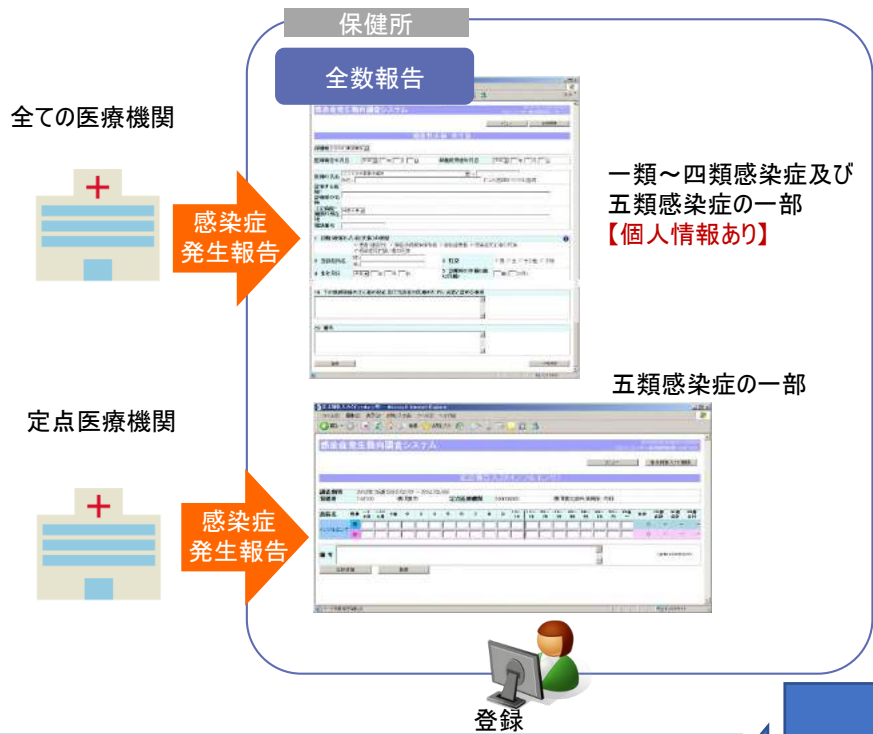
レファレンス事業

衛生微生物検査にかかわるレファレンス活動を支援する

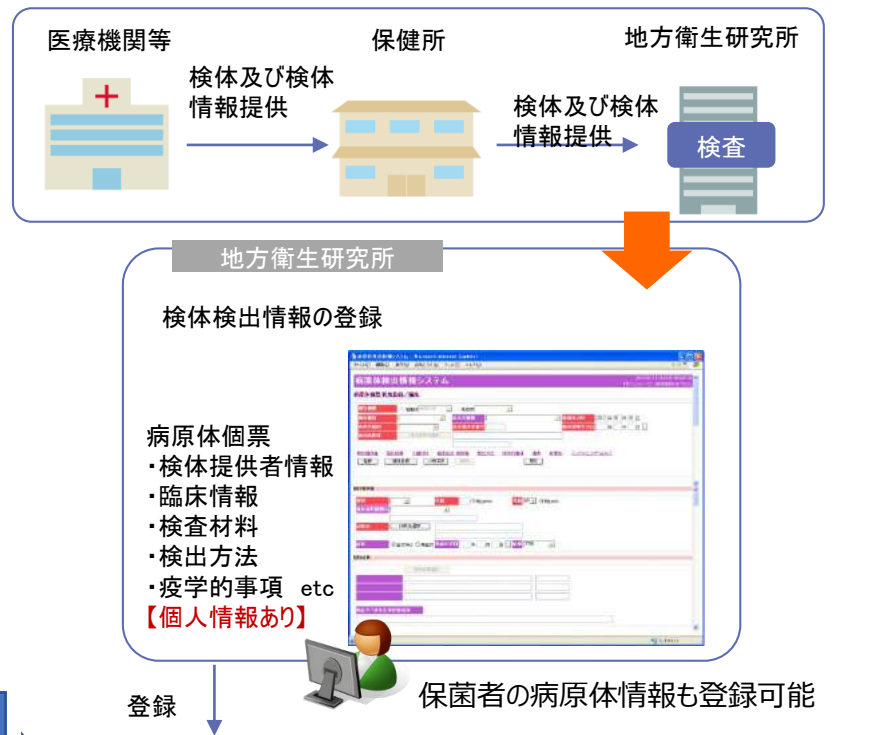
レファレンスセンター

全国を6ブロックに分け、センター業務を担う地方衛生研究所

1. 感染症発生動向調査システム



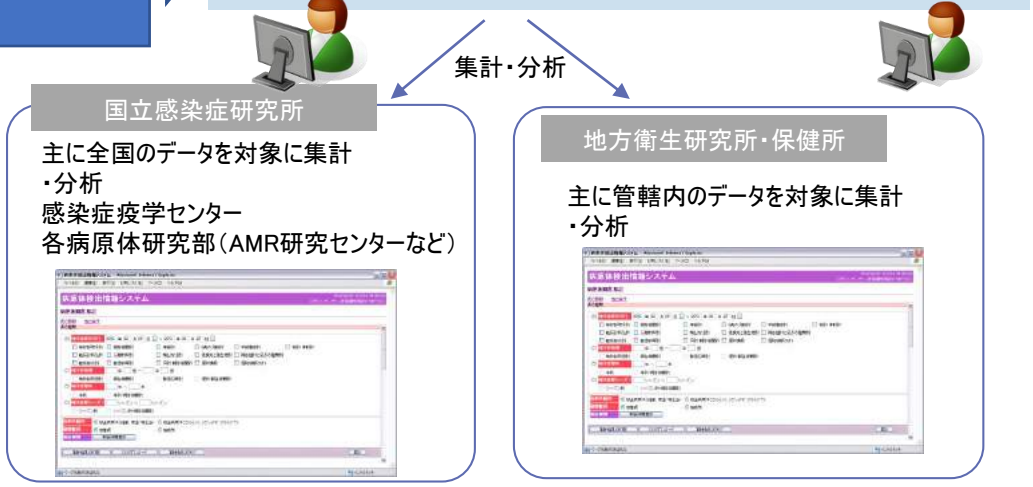
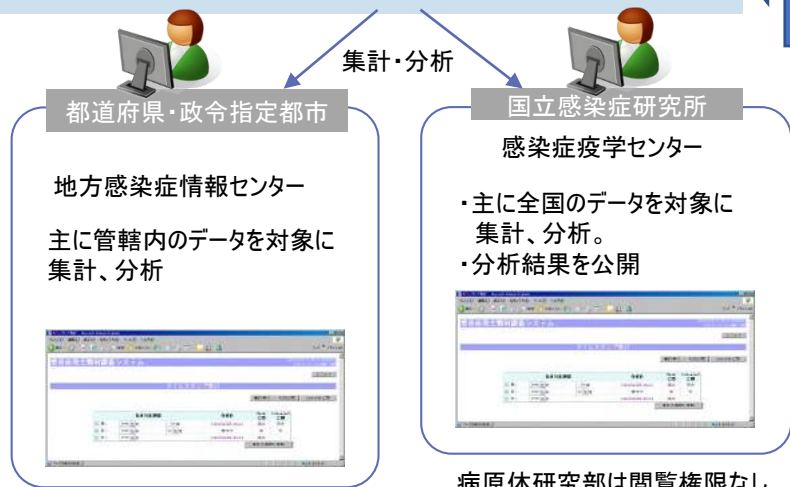
2. 病原体検出情報システム



感染症発生動向調査システム(患者報告)

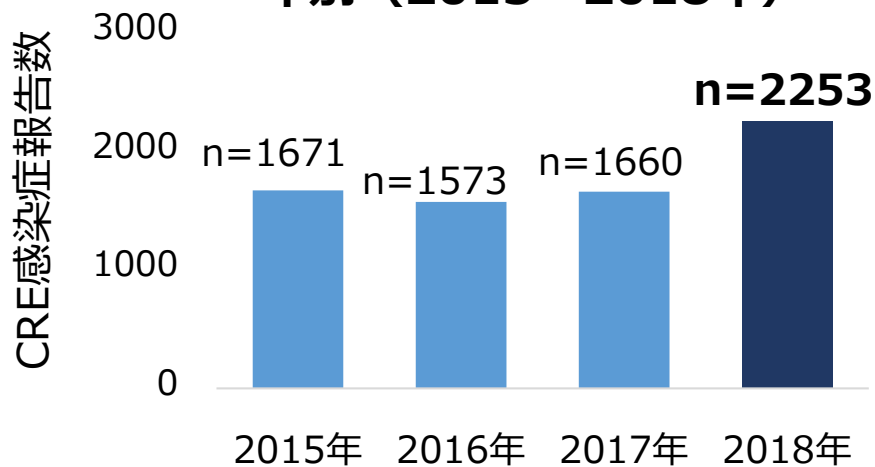
NESID ID
(非必須項目)で
突合可能

病原体検出情報システム(病原体サーベイランス)



CRE感染症届出状況 (患者報告)

年別 (2015~2018年)



都道府県別 (2018年)

→ すべての都道府県より届出あり

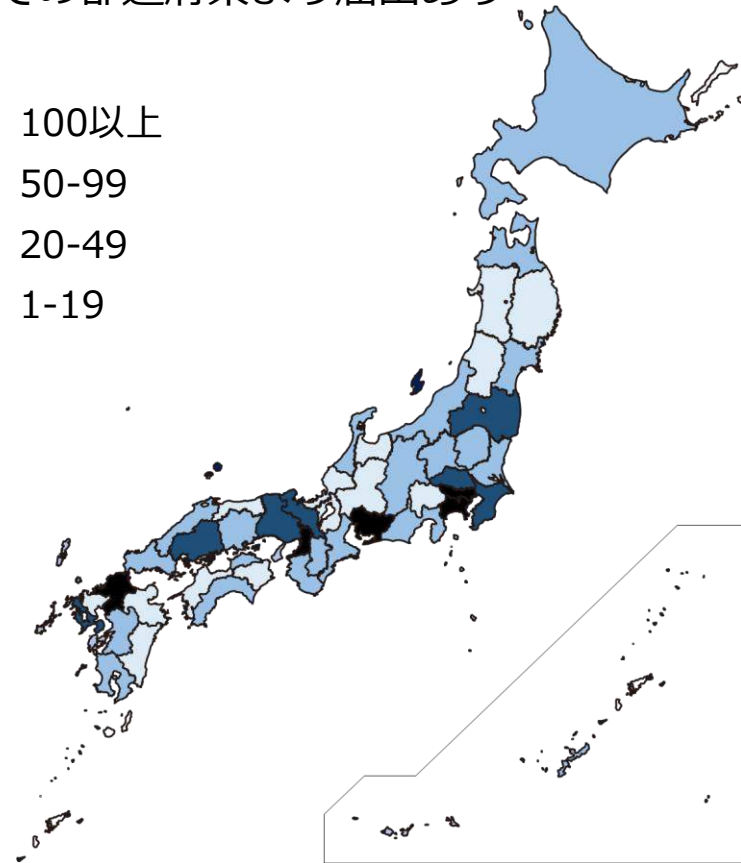
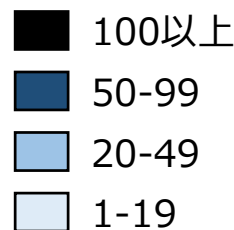
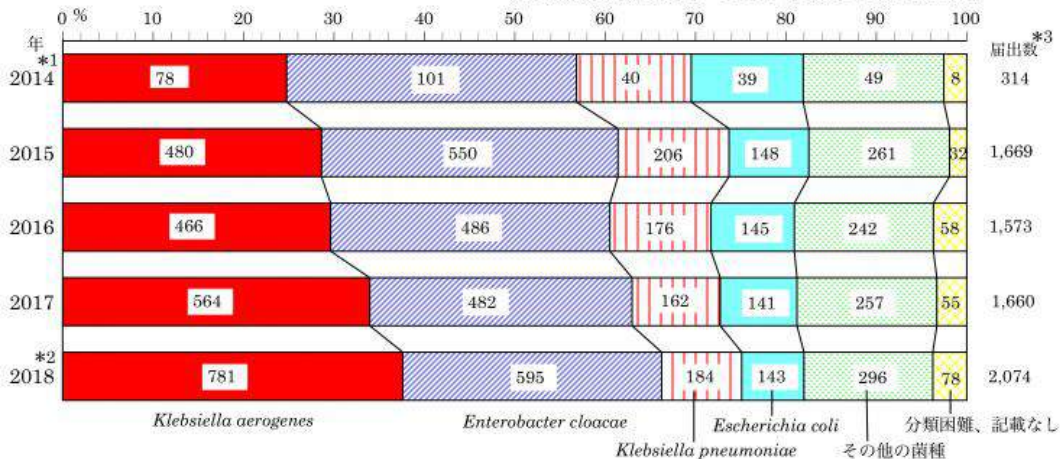


図3. CRE感染症診断年別・菌種別届出数および割合, 2014~2018年

(感染症発生動向調査: 2018年12月25日現在届出数)



*1 2014年第38週(9月19日)~第52週(12月28日)

*2 2018年第1週(1月1日)~第48週(12月2日)

*3 届出数が菌種別届出数合計と異なるのは複数菌株分離された症例も含むため

データ出典
2015~2017年
2018年

感染症発生動向調査年報
感染症発生動向調査速報

CRE病原体サーベイランス結果

集計結果等はIASRで還元

・2017年検体採取分 集計結果

IASR Vo.39, p162-163 (2018年9月号)

・CRE病原体サーベイランス報告状況

IASR Vol.40, p19-20 (2019年2月号)

・2018年検体採取分 集計結果 **NEW**

・海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株の増加

IASR Vol.40, p157-158

p158-159 (2019年9月号)

IASR

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) 病原体サーベイランス, 2017年

(IASR Vol. 39 p162-163: 2018年9月号)

感染症法5類全数把握対象疾患であるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) 感染症は、2017年3月に発出された通知 (健感発0328第4号) により、症例の届出があった際には医療機関に対し病原体の提出を求め、地方衛生研究所等で試験検査を実施し、結果を病原体検出情報システムに報告することとなっている。今回、通知で原則実施とされている、PCR法による主要なカルバペネマーゼ遺伝子 (IMP型、NDM型、KPC型、OXA-48型) の検出結果の概要を示す。

IASR

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌病原体サーベイランス報告状況

(IASR Vol. 40 p19-20: 2019年2月号)

2017年3月に発出された通知 (健感発0328第4号) により、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症の届出があった際には、地方衛生研究所等で当該患者より分離された病原体の試験検査を実施し、結果を病原体検出情報システムに報告することとされた。本稿では、病原体検出情報システムへの検査結果報告状況を示す。集計対象は、病原体検出情報システムに報告された、検体採取日が2017年1月1日～12月31日の865株¹⁾ および2018年1月1日～6月30日 (以下、2018年上半期) の575株 (2019年1月15日現在) とした。

IASR

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 病原体サーベイランス, 2018年

(IASR Vol. 40 p157-158: 2019年9月号)

2017年3月の通知 (健感発0328第4号) に基づき、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 病原体サーベイランスが開始された。本稿では、検体採取日が2018年1月1日～12月31日の1,684株 (2019年6月28日現在) の報告概要を示す。

IASR

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 病原体サーベイランスにおける海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株, 2017～2018年

(IASR Vol. 40 p158-159: 2019年9月号)

CRE病原体サーベイランスにおける海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株の概要を示すため、2019年6月28日現在の病原体検出情報システム報告情報を集計した。対象は検体採取日が2017年1月1日～12月31日の899株および2018年1月1日～12月31日の1,684株とした。対

CRE病原体サーベイランス検査実施状況と陽性数 (2018年検体採取 n=1,684)

少なくとも1つのカルバペネマーゼ遺伝子検出 297株* (17.6%)**

検体採取期間		2018年1~12月 (n=1,684)				
検査項目	登録 機関数*	検査実施株数 (%)		陽性数 (%**)		
原則 実施	IMP型	72	1,684	(100.0)	254	(15.1)
	NDM型	72	1,684	(100.0)	31	(1.8)
	KPC型	72	1,684	(100.0)	10	(0.6)
	OXA-48型	72	1,684	(100.0)	3	(0.2)
	メタロ-β-ラクタマーゼ試験	72	1,665	(98.9)	279	(16.8)
	ボロン酸試験	72	1,653	(98.2)	663	(40.1)
推奨	VIM型	51	1,080	(64.1)	0	(0.0)
	GES型	45	866	(51.4)	2	(0.2)
	IMI型	18	282	(16.7)	1	(0.4)
	KHM型	16	225	(13.4)	0	(0.0)
	SMB型	13	214	(12.7)	0	(0.0)
	Carba NP test	14	237	(14.1)	45	(19.0)
CIM	33	494	(29.3)	83	(16.8)	

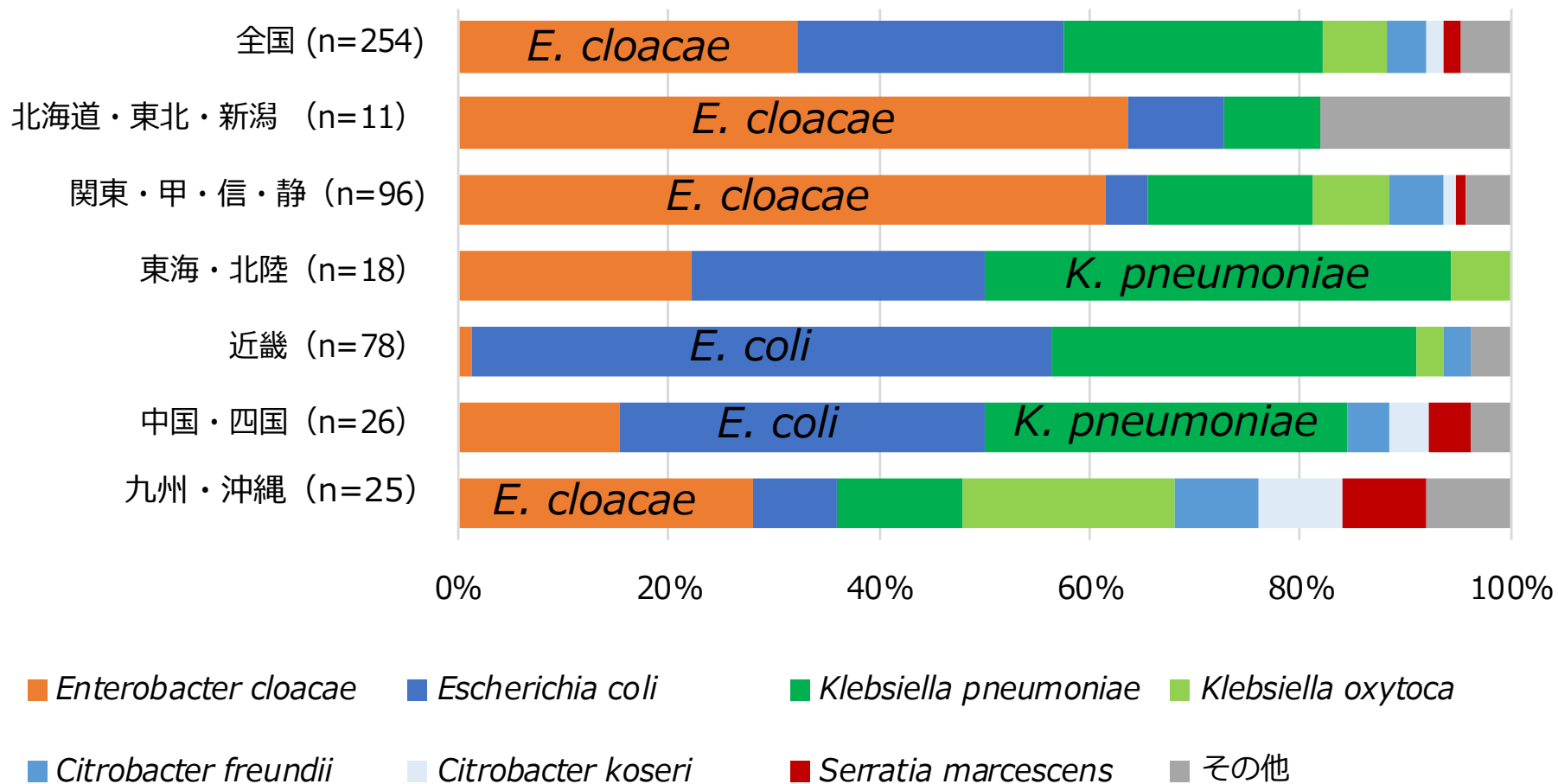
* その検査項目結果を1株でも報告した登録機関数

** 検査実施株数に対する陽性率 (%)

***複数のカルバペネマーゼ遺伝子検出株4株を含む

参考 : IASR Vol.40, p157-158

CRE病原体サーベイランス（2018年検体採取分） 地域別IMP型検出菌種内訳



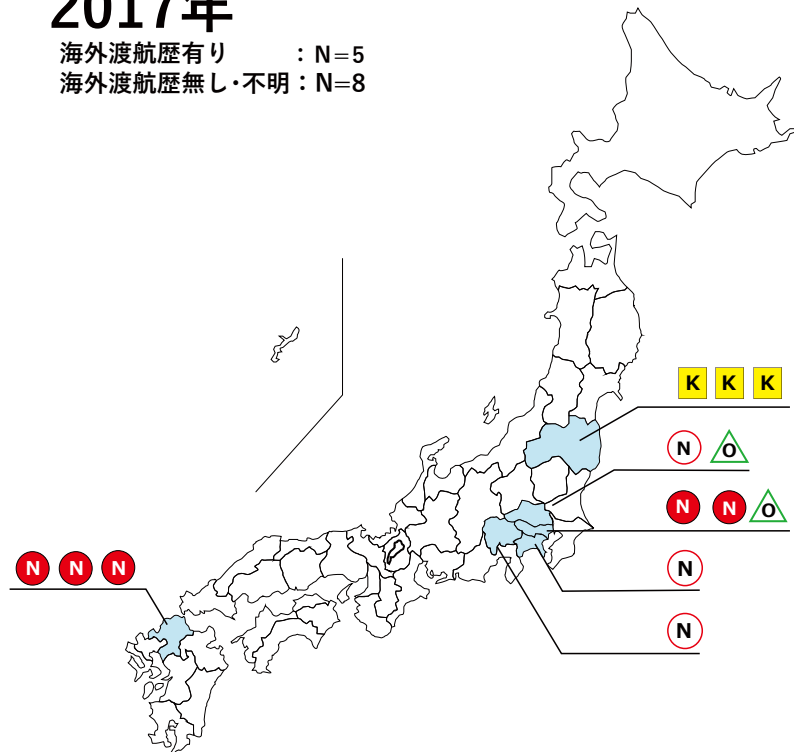
海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株の増加

特に、海外渡航歴無し・不明症例からのNDM型検出が増加！

(海外渡航歴無し・不明症例からの検出時には結果確定のため、DNAシーケンスを実施)

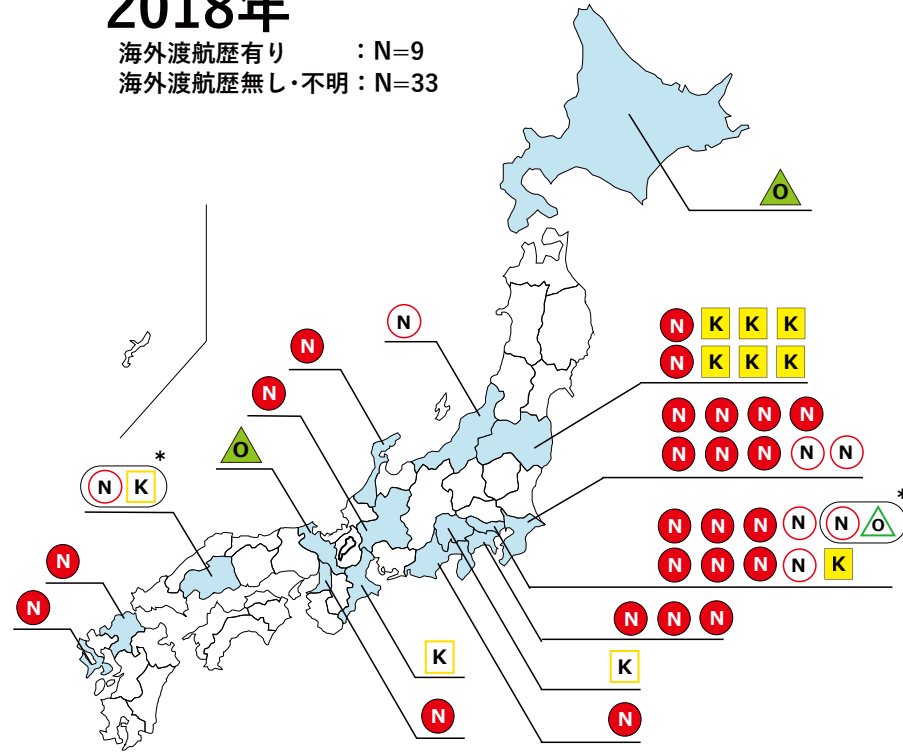
2017年

海外渡航歴有り : N=5
海外渡航歴無し・不明 : N=8



2018年

海外渡航歴有り : N=9
海外渡航歴無し・不明 : N=33



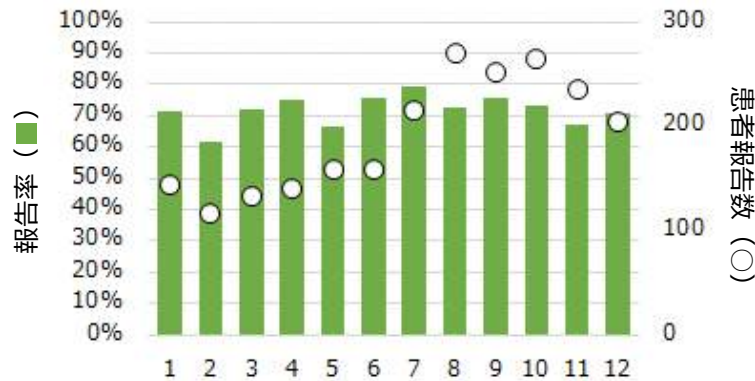
- NDM型 海外渡航歴無し・不明
- KPC型 海外渡航歴無し・不明
- ▲ OXA-48型 海外渡航歴無し・不明
- 同一菌株
- NDM型 海外渡航歴有り
- KPC型 海外渡航歴有り
- OXA-48型 海外渡航歴有り
- * 同一菌株が複数のカルバペネマーゼ遺伝子保有

CRE病原体サーベイランス報告状況 (2018年検体採取分)

- ・発生動向調査（患者報告） 2,289例（2019年5月31日現在）
- ・病原体サーベイランス（病原体報告） 1,653株*（2019年6月28日現在）

*通知で原則実施とされた検査項目が全て報告された株（CRE病原体報告数の98%）

月別（範囲 61-79%, 中央値72%）



報告率 (%)

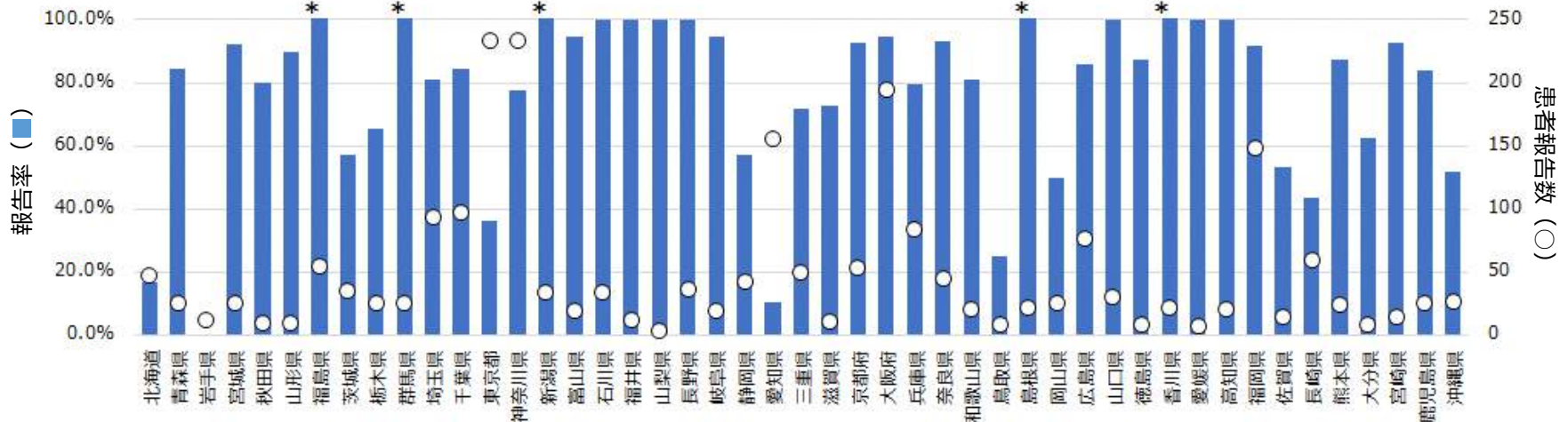
$$= \text{病原体報告数} / \text{患者報告数} \times 100$$

$$= 72.2\%$$

(2017年 48.1%より大幅上昇)

都道府県別（範囲 0-100%, 中央値86%）

*100%超
(同一患者の複数菌株、届出対象外患者由来株を一部含むと考えられる)



新規検査方法の開発

「地方衛生研究所（地研）で分離される薬剤耐性菌の調査」
研究開発分担者：四宮博人 研究開発協力者：8地研 9名

国の薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン等で、地研のAMR検査機能の強化が求められている

医療機関での検査は薬剤感受性試験が主で、耐性遺伝子を含む詳細検査を地研に期待

実施内容

- 1) 医療機関で分離された薬剤耐性菌、特にCRE感染症に関連する菌株を収集。
- 2) **薬剤耐性菌検査法の開発 ⇒ 研究班から提案**
- 3) プラスミドの塩基配列解析株を選定し、その起源や新規な検査法開発のための基礎データを収集。

地研検査

感染源調査のための分子疫学解析
(PFGE、プラスミド解析、NGS解析)

耐性菌検査—特にCRE検査

CPE…………カルバペネマーゼ遺伝子の検出、型別

Non-CPE……AmpC、ESBL遺伝子の検出、型別



現状：多くの対象遺伝子毎にPCRを実施。迅速、省力化のため、マルチプレックスPCR系の開発が望まれていた。

non-CPEで多い、AmpC及びESBLの検出系も併用できると耐性機構に関連したCREのスクリーニング方法として利用可能。

研究班の事業：カルバペネマーゼ及びESBL用のマルチプレックスPCRの開発

Single-Tube Multiplex Polymerase Chain Reaction for the Detection of Genes Encoding *Enterobacteriaceae* Carbapenemase.

Watahiki M, Kawahara R, Suzuki M, Aoki M, Uchida K, Matsumoto Y, Kumagai Y, Noda M, Masuda K, Fukuda C, Harada S, Senba K, Suzuki M, Matsui M, Suzuki S, Shibayama K, Shinomiya H.

Jpn J Infect Dis. 2019 Nov 29. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.041.

Targeted Gene groups	Primer Name	Sequence (5' to 3' Direction) ^a	Length (bases)	Amplicon Size (bp)	T _m (°C)	Subtype numbers by <i>in silico</i> PCR simulations of group-specific primers for detecting carbapenemase genes ^b			
						Subtypes of detecting carbapenemase genes	Subtypes of detecting non-carbapenemase genes	Subtypes of carbapenemase genes detectable by transition-typed primers	Subtypes of not detecting carbapenemase genes ^c
<i>bla</i> _{KPC} ^d	mc-kpc-f	CGGAACCATTGCGTAAACTCG	21	322	67.5	(29) ^e 1-22, 24-30			
	mc-kpc-r	AACAAATTGGCGGCGGCGT	19		73.5				
<i>bla</i> _{IMP} ^d	mc-imp-f1	TCTCRATCTATCCCCACGTATGC	23	269	65.8	(51) 1-10, 13, 15-20, 23-26, 28, 30, 33, 37, 38, 40, 42-45, 47, 49, 51-53, 55, 56, 59 60-62, 66, 69-75	(16) ^f 11, 12, 14, 14a, 21, 22, 27, 29, 32, 41, 48, 54, 63, 64, 67, 68	(3) 31, 35, 58	
	mc-imp-f2	TCTCAATCTATCCAACATATGCATCTG	28		66.5				
	mc-imp-r1	GCGGACTTTGGCCAAGCTTCTA	22		70.2				
	mc-imp-r2	GCMGAATGTGCCACGCTTCAA	22		73.3				
<i>bla</i> _{NDM}	mc-ndm-f	CGGTTTGGCGATCTGGTTTT	20	207	68.0	(24) 1-24			
	mc-ndm-r	GACCGGCAGGTTGATCTCC	19		67.0				
<i>bla</i> _{VIM} ^d	mc-vim-f	GTTTGGTCGCATATCGCAAC	20	155	65.2	(49) 1-20, 23-26, 28-36, 38-48, 50-54		(3) 27, 37, 49	
	mc-vim-r	CCAATTTGCTTYTCAATCTCCG	22		66.3				
<i>bla</i> _{OXA-48-like}	mc-oxa48-f	GCTCTGGAATGAGAATAAGCAGCA	24	125	67.4	(12) 48, 48b, 162, 181, 199, 204, 232, 244, 245, 247, 484, 517	(16) ^g 163, 252, 370, 405, 416, 438, 439, 505, 514, 515, 519, 546, 547, 566, 567	(3) 54, 436, 535	
	mc-oxa48-r	TAACCACGCCCAAATCGAG	19		65.8				
<i>bla</i> _{GES} ^h	mc-ges-f	CTGTGGCTAAAGTCTCTATGGCG	24	94	68.8	(10) 4-6, 14-16, 18,20, 21, 24	(24) ⁱ 1-3, 7-13, 17, 19, 22, 25-35		
	mc-ges-r	GTGCGTCTCCCGTTTGGTT	20		70.5				

薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの 6分野と目標

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・創薬
 6. 国際協力
-

戦略3.1 医療、介護における感染予防・管理と 地域連携の推進

背景：

近年では、高齢者施設等においても薬剤耐性微生物(ARO)による感染症が問題となっており、より幅広い概念として、医療関連感染症(HAI)に対する取組が進められているが、現行の院内感染対策は、医療機関の入院部門を主な対象としており、外来部門や高齢者施設等は対象として明示されていない。

取組：

1. **感染予防・管理の推進及び連携強化**：地域における感染防止対策の具体的な活動モデル（**地域感染症対策ネットワーク**）の開発に資する調査研究を実施
2. **検査機関と、医療機関、地方自治体の連携体制整備**：検査機関において重要な薬剤耐性微生物（ARO）を検出した場合の報告・相談体制の整備

（関係府省庁・機関：厚労省、感染研、**保健所**、地方衛生研究所、等）

保健所における薬剤耐性への取組み

平成29年度地域保健総合推進事業 薬剤耐性（AMR）対策等推進事業

I 普及啓発・教育

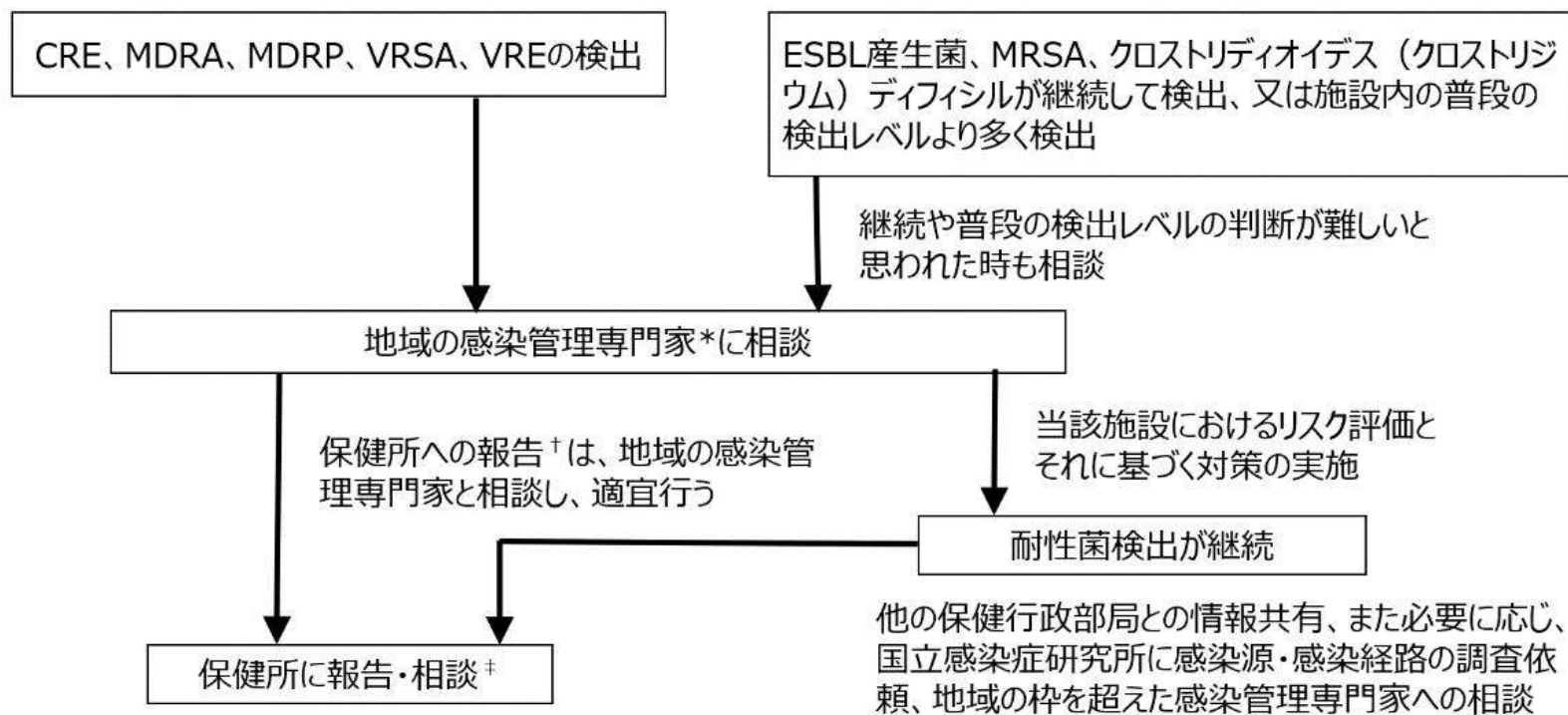
- ①保健所によるAMR対策啓発事業のモデル的取組
例) 医療従事者 医師会と連携した研修会実施
- ②国立国際医療研究センターに設置される感染症教育コンソーシアムへ参加し、保健所や保健センターで利用可能な教育媒体の開発に寄与する

II 感染予防・管理

- ①アウトブレイク保健所対応への感染管理専門家による支援体制
- ②感染管理に関する保健所からの相談受付
- ③上記相談事業の結果を保健所での感染対策に役立つQ&A集として作成報告
- ④CREガイダンス（平成28年度作成版）の修正（平成29年3月28日結核感染症課通知「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等に係る試験検査の実施について」への対応）
- ⑤感染管理専門家による保健所の感染対策の評価。①に協力している専門家33名を対象にアンケート調査を実施
- ⑥地域感染症対策ネットワーク会議への先進的な取組み自治体の調査

中小病院における薬剤耐性菌アウトブレイク対応ガイドンス

(感染症教育コンソーシアム、2019年3月)



* または必要時に相談できる感染管理専門家

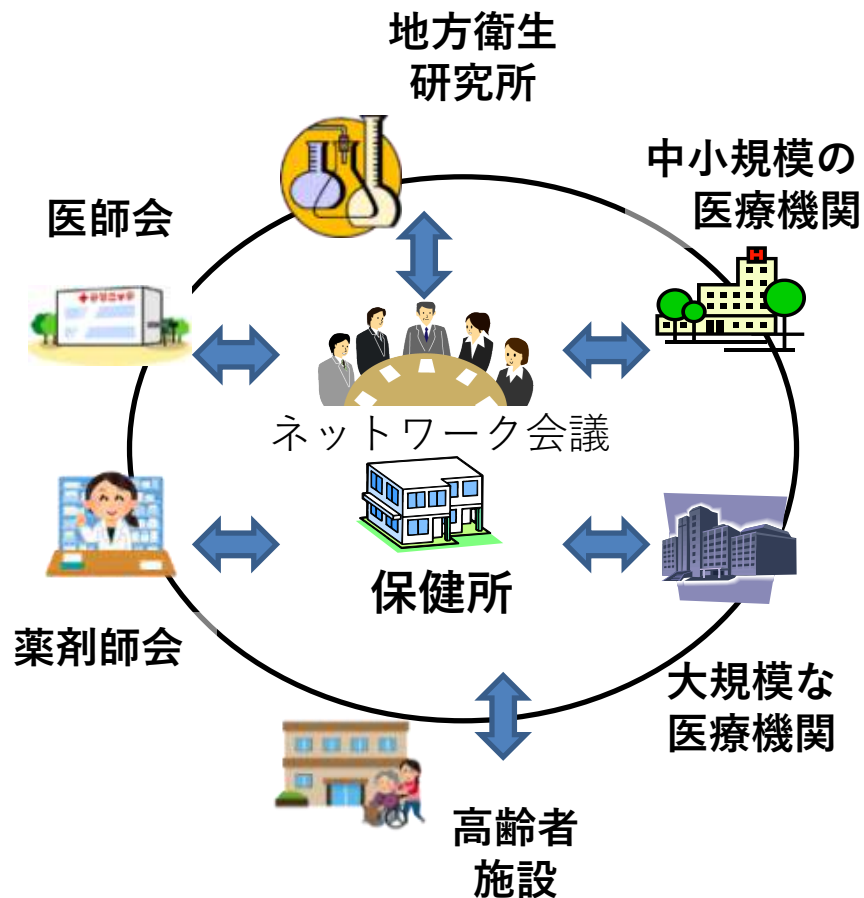
† 保健所への報告については厚生労働省医政局地域医療計画課長通知（平成26年12月19日付）も参考にす

‡ 適宜、保健所を通じて地方衛生研究所に報告・相談する。感染症法の届出があった菌株や検出菌株同士の関係確認等の専門的な解析が必要と考えられた菌株は、保健所が地方衛生研究所に搬入し、必要な解析を行う

地域感染症対策ネットワーク会議への取組み

地域感染症対策ネットワーク整備に向けた取組の推進

地域における感染予防・管理等に一体的に取り組むため、関係機関間（医療機関、診療所、薬局、高齢者施設、**保健所**、**地方衛生研究所**等）の地域におけるネットワーク形成し、地域において薬剤耐性（AMR）対策に取り組む。



地域感染症対策ネットワーク（仮称）