

(資料2)

第10回厚生科学審議会感染症部会 薬剤耐性 (AMR) 小委員会

薬剤耐性緑膿菌感染症の

(Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : MDRP)

名称及び届出基準の変更について

薬剤耐性（MDRP）感染症に関するこれまでの議論

経緯

第9回AMR小委員会（令和6年10月16日）ならびに第92回感染症部会（令和6年12月13日）において、国内の薬剤耐性緑膿菌（MDRP）感染症の発生動向を正確かつ迅速に把握し、その伝播を極力防止することを目的とし、基幹定点（1か月以内に報告）で把握している **MDRP 感染症を全数把握疾患（7日以内に報告）** と変更することについて議論を行った。

* 薬剤耐性アシネトバクター感染症も同様の理由で2014年9月に定点把握疾患から全数把握疾患に変更

⇒ **全数化については全委員から同意されたが、届出基準等については引き続き検討が必要と判断された。**

AMR小委員会の委員からの意見（抜粋）

- カルバペネム耐性という中でどの薬剤で見えるのか、臨床現場ではメロペネム（MEPM）の使用頻度が高い。どの抗菌薬を届出基準とするかは明確な方が良い。薬剤耐性ではなく、**多剤耐性緑膿菌感染症に名称を変更**する方が、より明確になる。
- MDR（Multidrug-resistant: 多剤耐性）の定義が国際的な基準と異なっている点が気になる。また、近年では実臨床により適した DTR（Difficult-to-treat: 難治耐性）という基準もよく使われているので、届出基準自体についても議論される方がいいのではないかと。

感染症部会の委員からの意見（抜粋）

- 薬剤耐性緑膿菌感染症の届出基準について、AMR小委員会で議論を踏まえて、**臨床的意義や国際的なベンチマーキングの観点から、国外で標準となりつつある治療困難（DTR）緑膿菌の判定基準の採用を検討**してはどうか。

本日の論点

- ① 日本語名称の変更について
- ② 届出基準における各抗菌薬の耐性基準の変更について
- ③ 届出基準の対象抗菌薬の変更について

名称及び届出基準の変更（案）

1. 日本語名称の変更について

薬剤耐性緑膿菌感染症は、感染症法施行規則第1条に規定する5類感染症であり、英語表記では **Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*** (MDRP) とされている。

現在の **薬剤耐性**という日本語名称は医療現場で誤った認識*を招きやすいことから、省令上の名称を英語表記に倣って、**多剤耐性緑膿菌感染症**としてはどうか。

* 複数の抗菌薬に耐性を示す（多剤耐性）株ではなく、いずれか一剤のみ耐性の緑膿菌による感染症を届出対象と誤認して、届け出る医療機関がある。

名称及び届出基準の変更（案）

2. 届出基準における各抗菌薬の耐性基準の変更について

MDRP 感染症の届出基準と国内で広く使用されている CLSI¹ の基準が一致しておらず、臨床現場で混乱を生じているため、**現届出基準における各抗菌薬の耐性の基準を、より新しい（2019年以降の）CLSI の基準に変更してはどうか。**

*1 CLSI : Clinical Laboratory Standard Institute (米国臨床検査標準協会)

メリット：

- 臨床検査で使用されている耐性の基準と届出基準で示されている耐性の基準を統一することで、臨床現場における混乱を軽減できる。
- 体内の薬物動態や最新のエビデンスに基づいた耐性の基準が設定されている。

【現行の MDRP 感染症の届出基準の耐性の基準の変更（案）】

		現行	変更（案）
例		5類感染症 届出基準	CLSI* ¹ M100 S29 (2019) ~
カルバペネム系	IPM	MIC ≥ 16 µg/mL (阻止円直径 ≤ 13 mm)	MIC ≥ 8 µg/mL (阻止円直径 ≤ 13 mm)
	MEPM	記載なし	MIC ≥ 8 µg/mL (阻止円直径 ≤ 13 mm)
アミノグリコシド系	AMK	MIC ≥ 32 µg/mL (阻止円直径 ≤ 14 mm) ※ CLSI の「I：中間」基準を含む	MIC ≥ 64 µg/mL (阻止円直径 ≤ 13 mm)
フルオロキノロン系	CPFX	MIC ≥ 4 µg/mL (阻止円直径 ≤ 15 mm)	MIC ≥ 2 µg/mL (阻止円直径 ≤ 13 mm)
	LVFX	記載なし	MIC ≥ 4 µg/mL (阻止円直径 ≤ 13 mm)

*1 CLSI : Clinical Laboratory Standard Institute (米国臨床検査標準協会)

*2 JANIS : 院内感染対策サーベイランス事業 (検査部門)

名称及び届出基準の変更（案）

3. 届出基準の対象抗菌薬の変更について

治療がより困難となる薬剤耐性緑膿菌による感染症の制御という点を重視し、かつカルバペネマーゼ産生など薬剤耐性株の伝播を防止するという観点から、全数化に伴い、以下の対象抗菌薬を基準（案）としてはどうか。ただし、多剤耐性緑膿菌感染症という名称はそのままとする。

【案】分離・同定による緑膿菌の検出、かつ、以下に該当することの確認

（DTR*基準を基に）セフトジジムもしくはセフェピムに非感性、かつ、メロペネム、フルオロキノロン系抗菌薬（シプロフロキサシンもしくはレボフロキサシン）に非感性を示す株。

* DTR：Difficult-to-treat、難治耐性

■ DTR 基準と変更案における届出抗菌薬の比較

	対象抗菌薬									
	PIPC* ¹	CAZ	CFPM	IPM* ²	MEPM	T/P* ¹	AZT* ³	AMK	CPFx	LVFX
DTR*	○	○	○	○	○	○	○		○	○
案		(○)	(○)		○				○	○

* Kadri SS, et al. Clin Infect Dis. 2018. 67(12): 1803-1814.

*¹ PIPC や T/P の削除理由：

CAZ もしくは CFPM が非感性の場合、PIPC や T/P も同時に非感性となることが多いと考えられるため。

*² IPM の削除理由：単独耐性の場合の耐性機序として、IPM の細胞内への取り込みに関与する外膜タンパク（OprD）の変異・欠損が多いため。

*³ AZT の削除理由：日本国内で問題となるメタロ-β-ラクタマーゼ単独産生株では感性を示すことが多いため。

※ また、上記に加え、カルバペネマーゼ産生など薬剤耐性株の伝播を防止するという観点から、CRE 感染症の届出基準と同様に、以下の基準の追加を検討してはどうか。

薬剤感受性試験の結果が上記をすべて満たさない場合であっても、イムノクロマト法によるカルバペネマーゼ産生、又はカルバペネマーゼ遺伝子が確認されること。

名称及び届出基準の変更（案）

■ 届出基準（案） について

【メリット】

- ・ 難治耐性（Difficult-to-treat：DTR） という定義は薬剤耐性緑膿菌による血流感染症患者の臨床転帰との相関をより明確にし、薬剤耐性グラム陰性菌感染症の治療管理に関する臨床試験の設計と評価に有用であることが報告されている。
- ・ IDSA（米国感染症学会）のガイダンス（2020）¹や ESCMID（欧州臨床微生物感染症学会）のガイドライン（2022）²、抗微生物薬適正使用の手引き 第3版において DTR 基準が記載されている。

¹ Tamma PD, et al. Clin Infect Dis. 2023 Jul;ciad428.

² Paul M, et al. Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):521-547.

- ・ DTR 基準を基にすることで、AMK 感性を示すことで見落とされているカルバペネマーゼ産生株の動向も把握可能となるのではないか。
- ・（追加基準：カルバペネマーゼ産生の有無、について）本基準を追加することで、フルオロキノロン系抗菌薬に感性のため見落とされるカルバペネマーゼ産生緑膿菌の動向も把握可能となるのではないか。

【デメリット】

- ・ 対象抗菌薬から、AMKを外すことで治療がより困難となるという点が軽減されるのではないか。
- ・ 現在の届出基準と比べ、対象となる抗菌薬が増えることで、医療機関および届出のあった自治体に混乱を招くのではないか。

【届出の負担】 1,000 例程度ではないか

（現行の MDRP 感染症の基準で全数把握とした場合の試算：300~700 例程度）

基準

上記の 8 系統のうち、

- ・ MDR：3 系統以上のうち、少なくとも 1 つ以上の抗菌薬に対して非感性の菌株
- ・ XDR：6 系統以上のうち、少なくとも 1 つ以上の抗菌薬に対して非感性の菌株
- ・ PDR：すべての系統の抗菌薬に非感性の菌株

国際基準：MDR (2012)

- ① 抗緑膿菌用ペニシリン系抗菌薬（ピペラシリン：PIPC）と β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬（タゾバクタム・ピペラシリン：T/P）
- ② 抗緑膿菌用セファロスポリン系（セフトアジジム：CAZ、セフェピム：CFPM）
- ③ 抗緑膿菌用カルバペネム系（イミペネム：IPM、メロペネム：MEPM）
- ④ モノバクタム系（アズトレオナム：AZT）
- ⑤ 抗緑膿菌用フルオロキノロン系（シプロフロキサシン：CPFX、レボフロキサシン：LVFX）
- ⑥ アミノグリコシド系（アミカシン：AMK）
- ⑦ ホスホマイシン（ホスホマイシン：FOM）
- ⑧ ポリペプチド系（コリスチン：CL）

国際基準：DTR (2018) \$

すべての β -ラクタム系抗菌薬（PIPC、T/P、CAZ、CFPM、IPM、MEPM、AZT）とフルオロキノロン系（CPFX、LVFX）抗菌薬に非感性を示す菌株。

Magiorakos AP, et al. Clin Microbiol Infect. 2012. 18(3): 268-81.

\$ 難治耐性：Difficult-to-treat (DTR)、Kadri SS, et al. Clin Infect Dis. 2018. 67(12): 1803-1814.