

薬剤耐性研究センター

今後の展望

菅井 基行



Antimicrobial Resistance Research Center (AMR Research Center) Newly established in April 2017

National Research Center aimed to carry out comprehensive research of basic science, surveillance and epidemiology of AMR by one health approach.

Think tank which provides MoH and public scientific evidences in collaboration with clinical sectors, contributing to reducing AMR.

National focal point of Global Surveillance of WHO.

3 Lab of Surveillance

Domestic Surveillance (JANIS) and international collaboration



Director



Management of the center
Think tank of AMR research

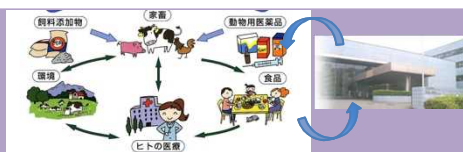
*May 1st

Lab of AMR genomics

Genomics and proteomics research on AMR



1* Lab of One Health Research



Integration and comprehensive analyses of fragmented information of related fields in collaboration with research organizations of agriculture and other related fields.

Lab of Parasitology and Entomology

Surveillance and molecular research of AMR of parasites and vector insects



2 Lab of Molecular research

Molecular biology and epidemiology of AMR of healthcare-associated pathogens



Development of new drugs and technologies

Lab of Field Epidemiology

FETP
Support of hospitals in collaboration with local public health centers



Lab of community acquired pathogens

Surveillance and molecular research of AMR of community-acquired infections including mycoses, sexually transmitted diseases, food poisoning and leprosy.

Action plan of AMRRC

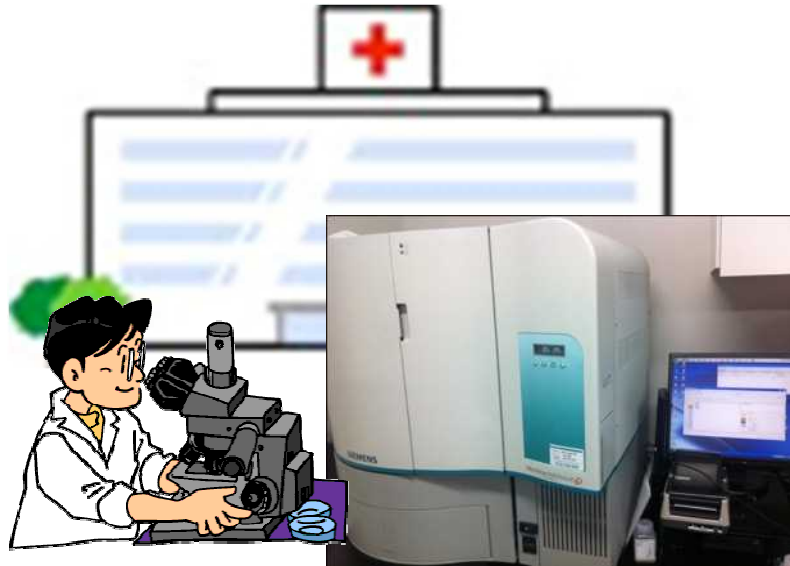
1. National Surveillance of AMR

薬剤耐性菌に関する正確な実態把握が必要である。

- JANIS並びに病原体サーベイランスの拡充を行う
- 精度管理精度の導入
- CRE(CPE)については地域格差が認められるため、詳細な全国マップを作成するための菌株収集
- 収集ソース: 急性期病院、開業医(検査室を持たない)、慢性期病院・介護老人施設

国内JANISの拡充

Data collection



Clinical laboratory in participating hospitals



Convert all electrical data
to JANIS format



Date, place, specimen,
origin, sex, age,
identification, AST
results, patient ID
number...

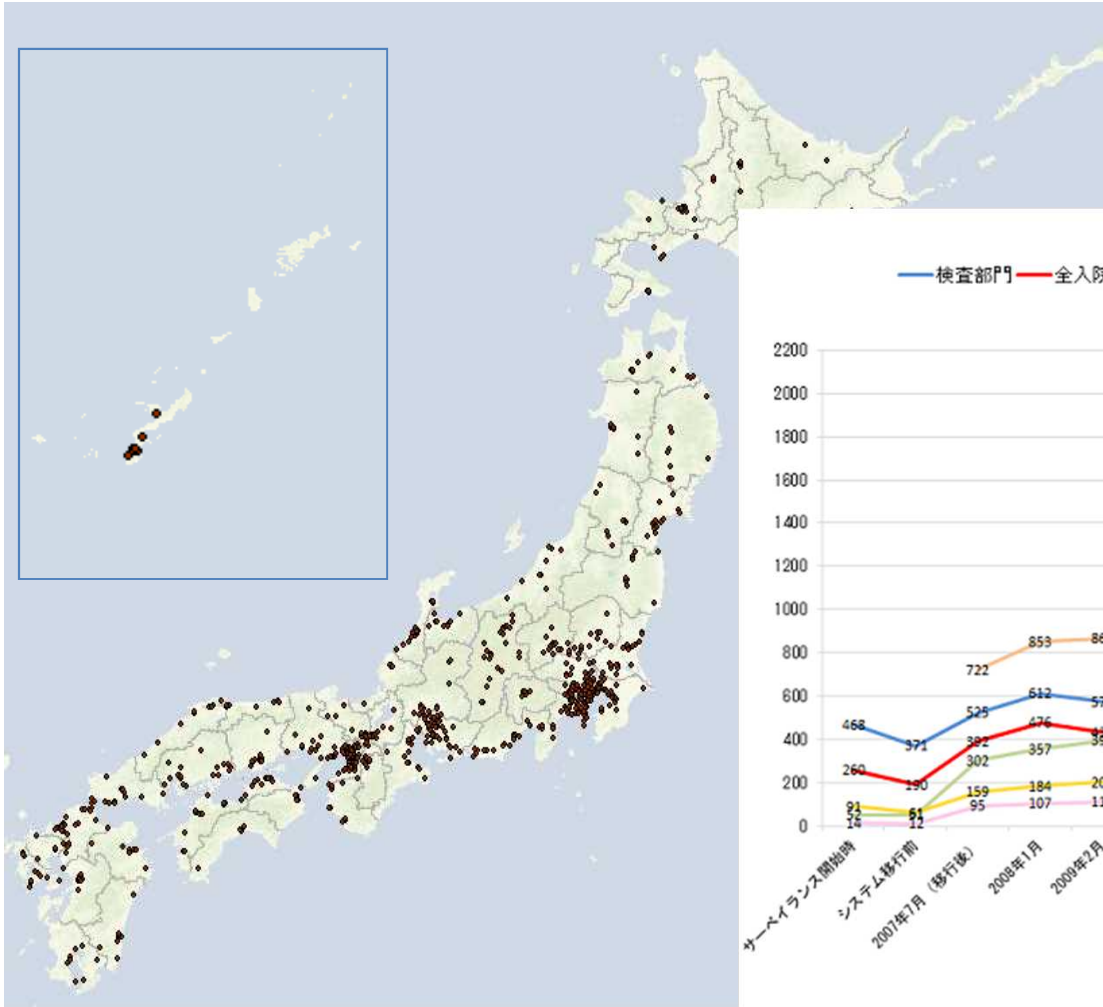
180425101726131	F200211211401
189988047714175	F199907112401FR1
180946085620107	M200405211401
180946085620107	M200405212401SK3
180946085620107	M200405212401SK3
180945141509369	F200411031401
180935014823642	M200304261401
180954004805530	M200504051401
180952059227974	M200509291401
180341099123816	F200408281401
189991182324063	F199912201401
180951007750000	M200509291401

2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009
2	0000.002009	0000.002009

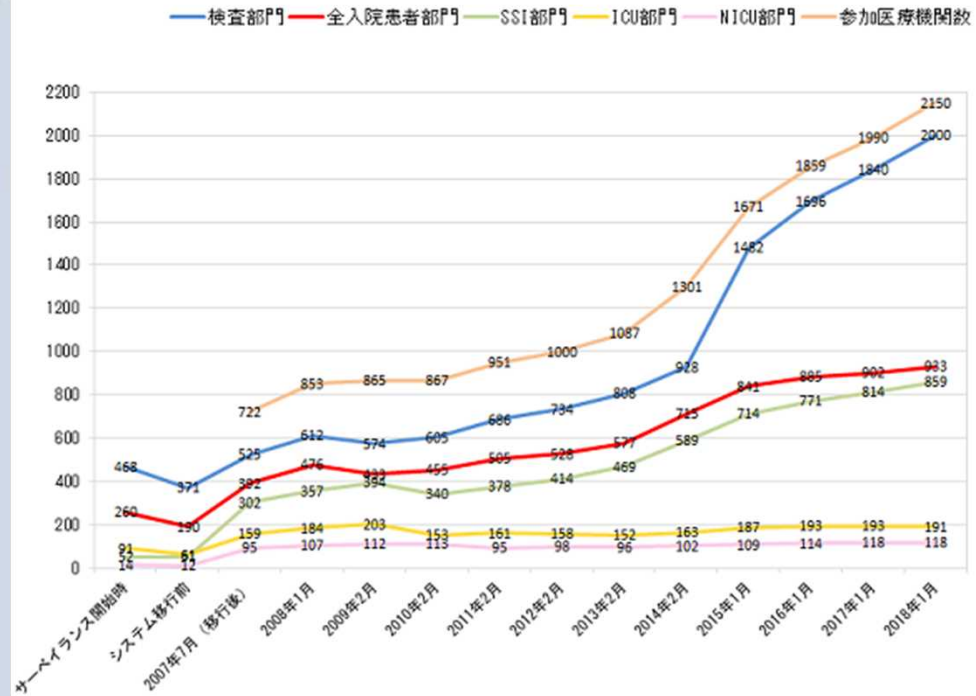


Compile data from all hospitals
Analyze and publish information periodically

Participating hospitals of JANIS



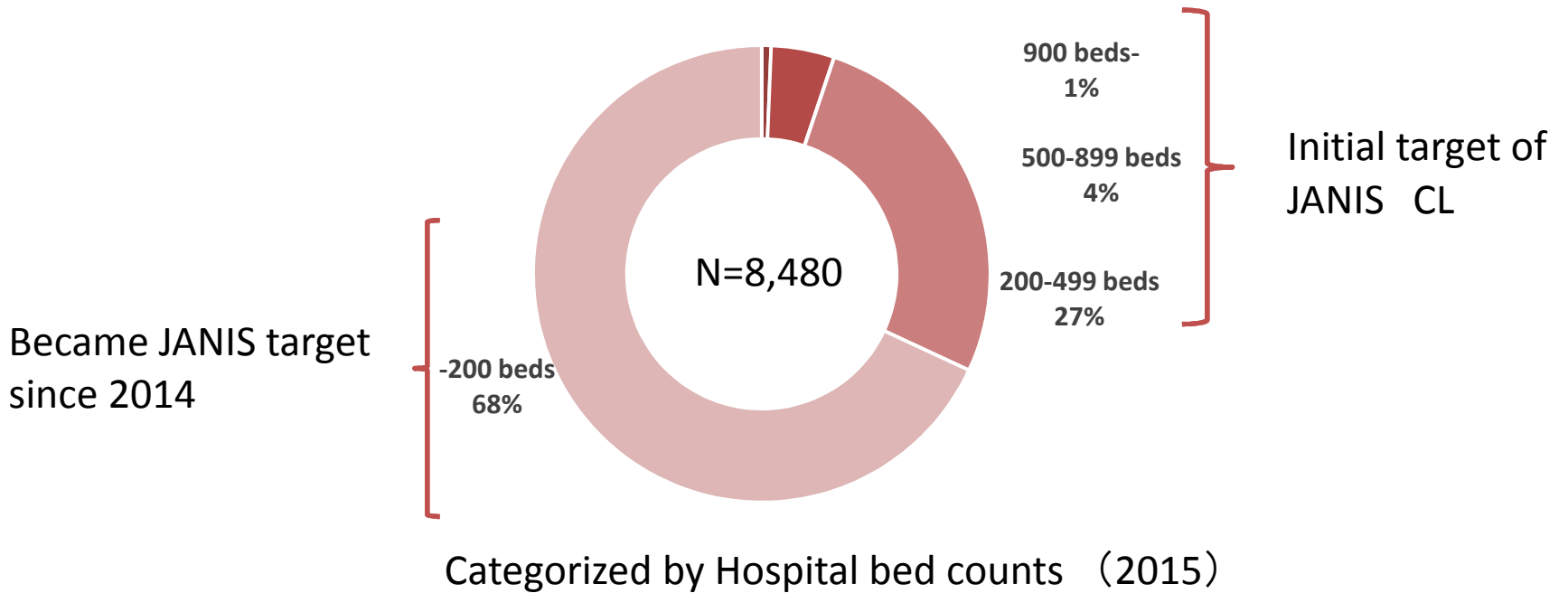
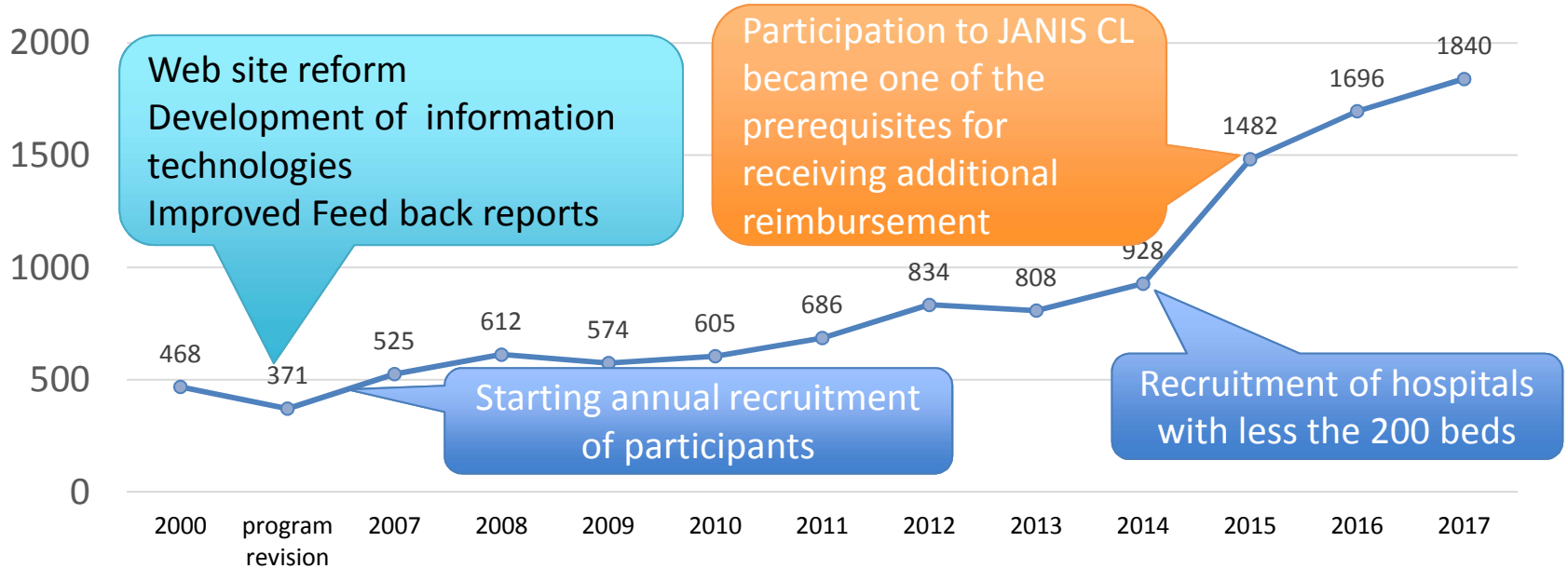
Approximately 2,000 hospitals are participating in Clinical Laboratory Division (AMR surveillance).



Number of participating hospitals

New participants are recruited every year.

No. of JANIS CL division participating hospital, 2000-2017



Representativeness of JANIS data

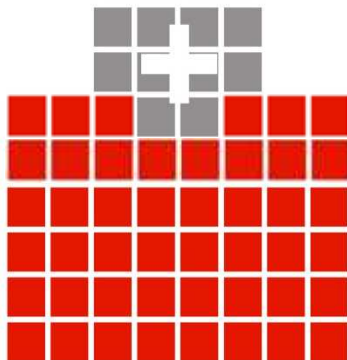
Mostly acute care hospitals
Microbiological laboratory and
clinical microbiologist within hospital

Mixed-care and long-term care hospitals.
Microbiological test are submitted to
commercial laboratories.



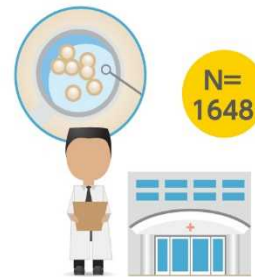
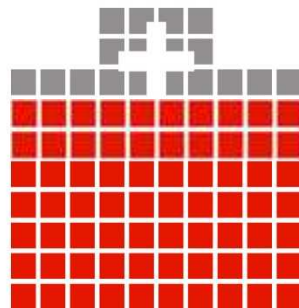
83.6%

900 beds or more



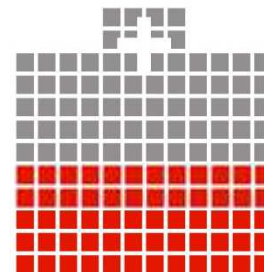
80.5%

500 beds-899 beds



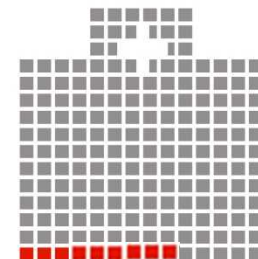
41.7%

200 beds-499 beds

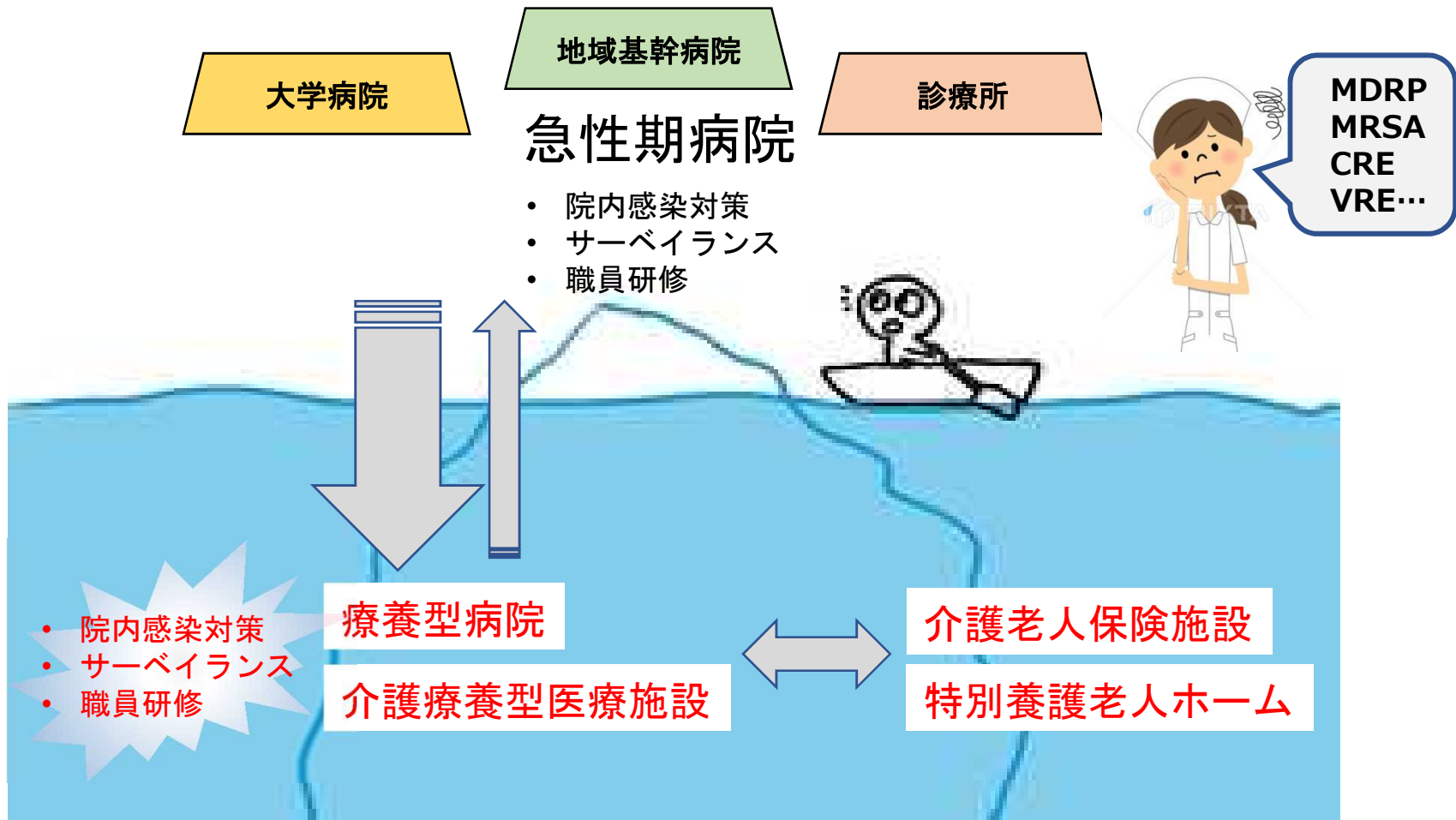


6.6%

200 beds or less



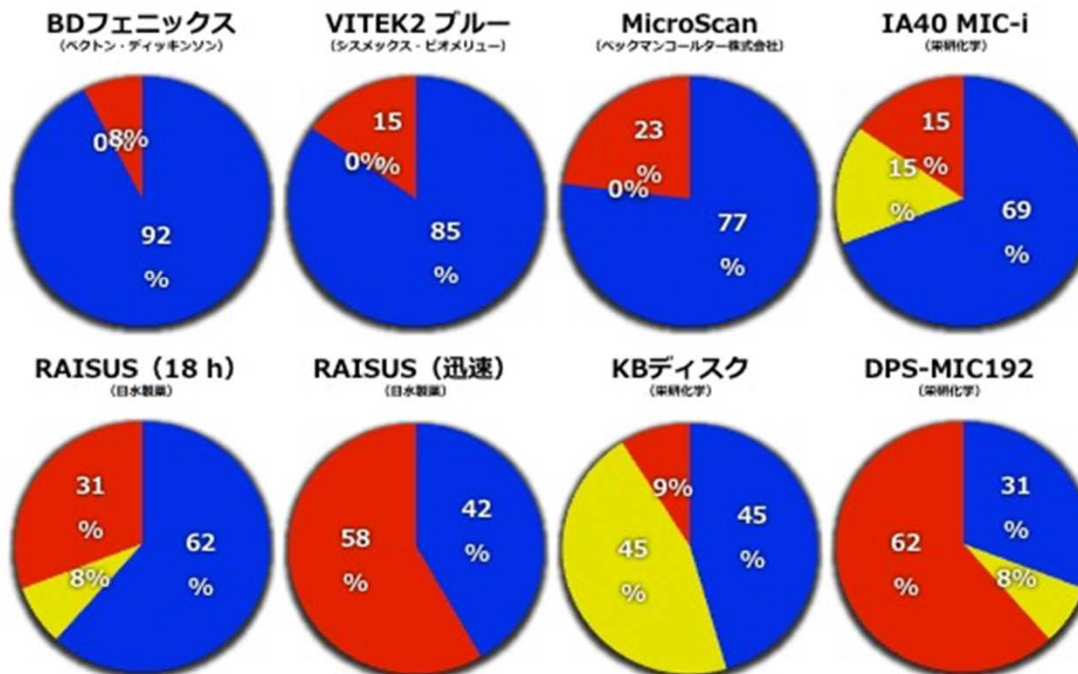
特に重点を置きたいターゲット



試験精度管理の充実

- 標準ステルス株の配布
- AST装置の検出感度の向上・標準化

ステルス株のカルバペネム耐性を検出可能か？



病原体サーベイランス

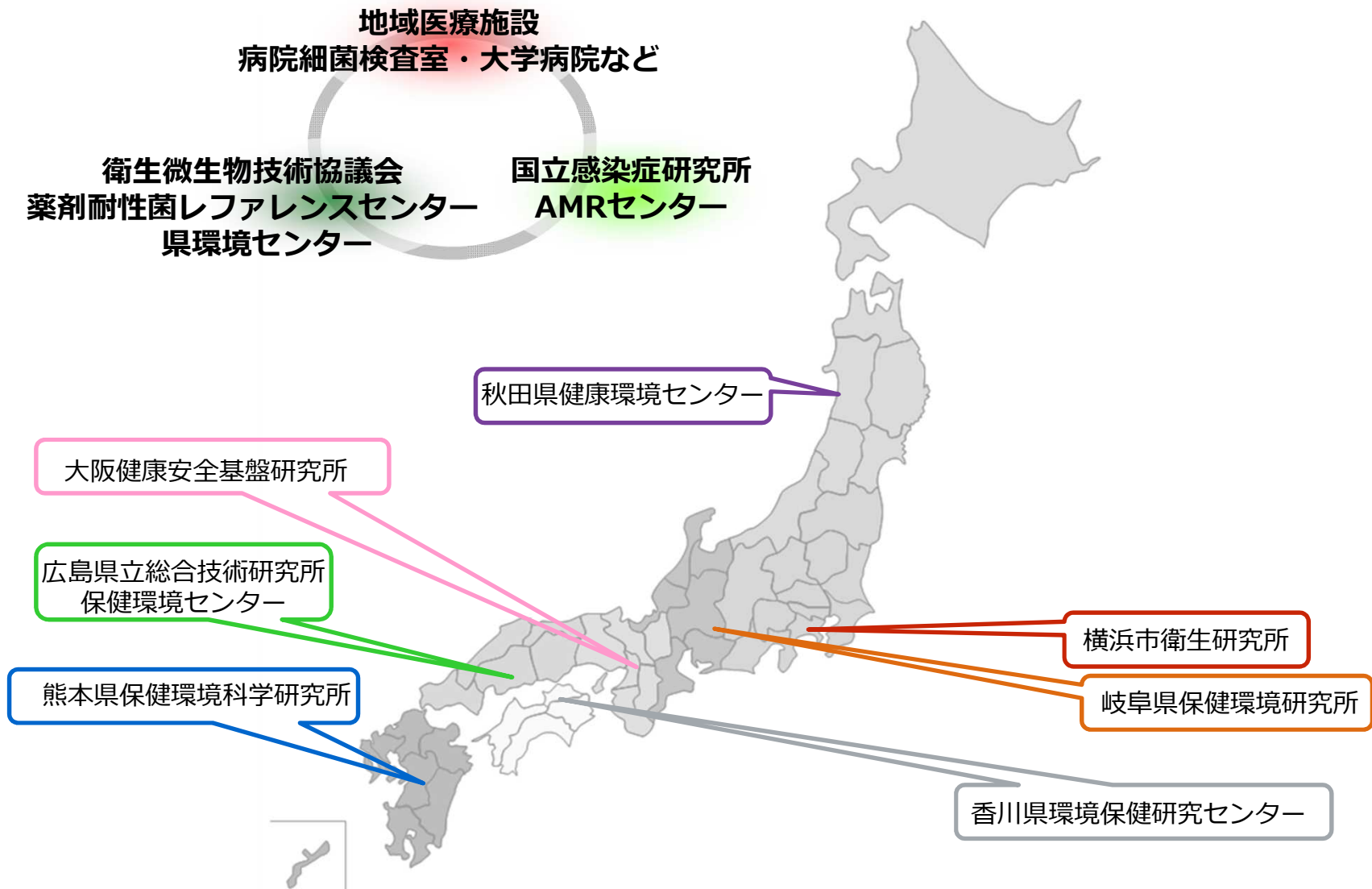
国内サーベイランス

5,000 – 20,000 isolates/y

- **ESBL産生 腸内細菌科細菌**
- **CRE**
- **MDRP**
- **MRSA**

収集ソースとしては急性期病院、開業医(検査室を持たない)、慢性期病院・介護老人施設

病原体サーベイランス ネットワーク充実



耐性菌バンク

- 国内サーベイランス収集菌株
- 海外薬剤耐性菌パネル(Ex. CDC AMRパネル)
- 臨床研究(共同研究)収集菌株
- WHOが求める菌株等の薬剤耐性調査



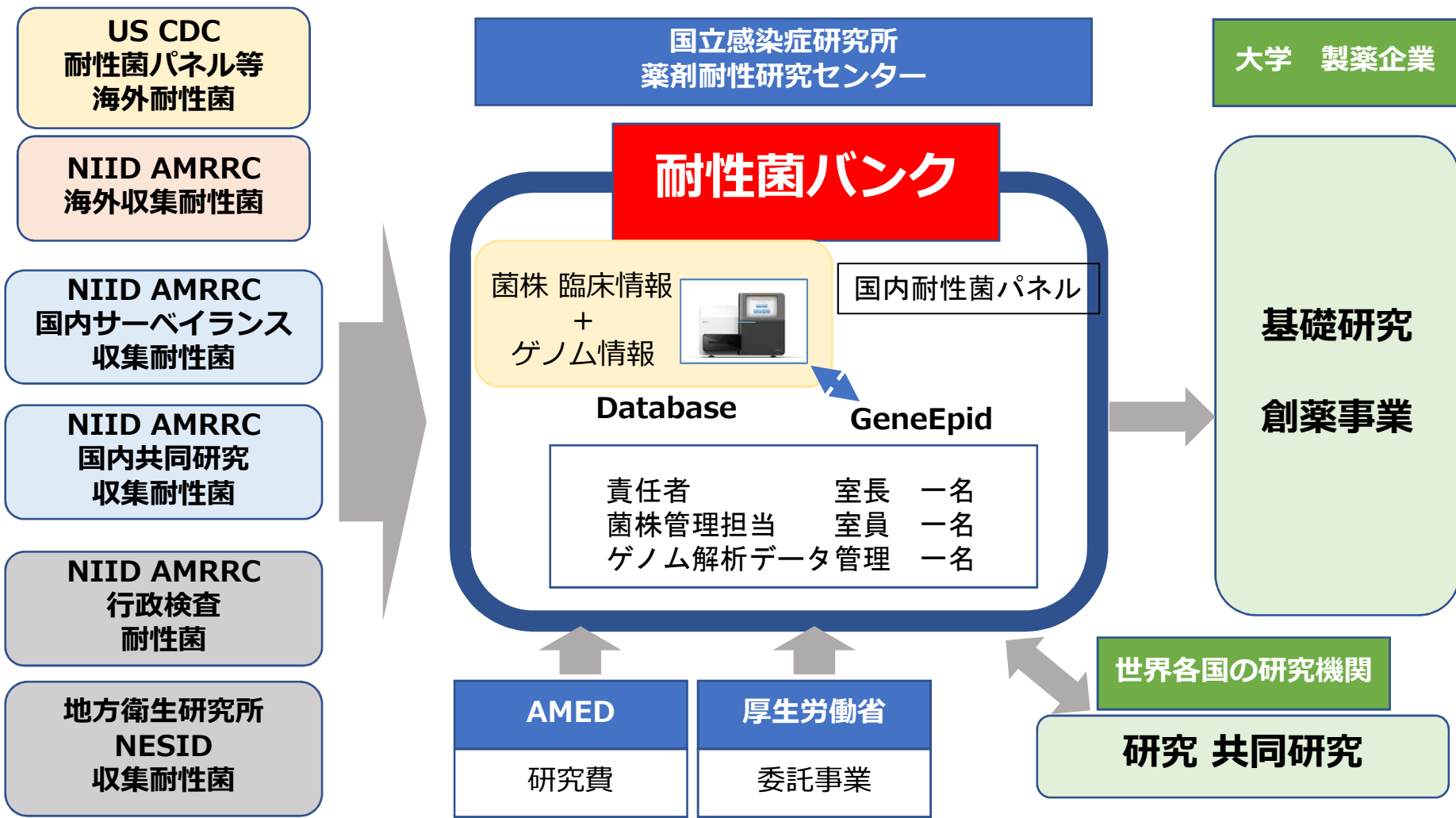
#含む 臨床情報

- 国内Academia, Biopharmaへの譲渡
- R&Dの促進

耐性菌バンク

耐性菌ゲノムデータベース拡充

- 耐性菌サーベイランスの菌株情報中にゲノムデータも含める
- ゲノムデータからMIC予測 (FDA NARM)
- ゲノムセンター-Genepid databaseとのcollaboration



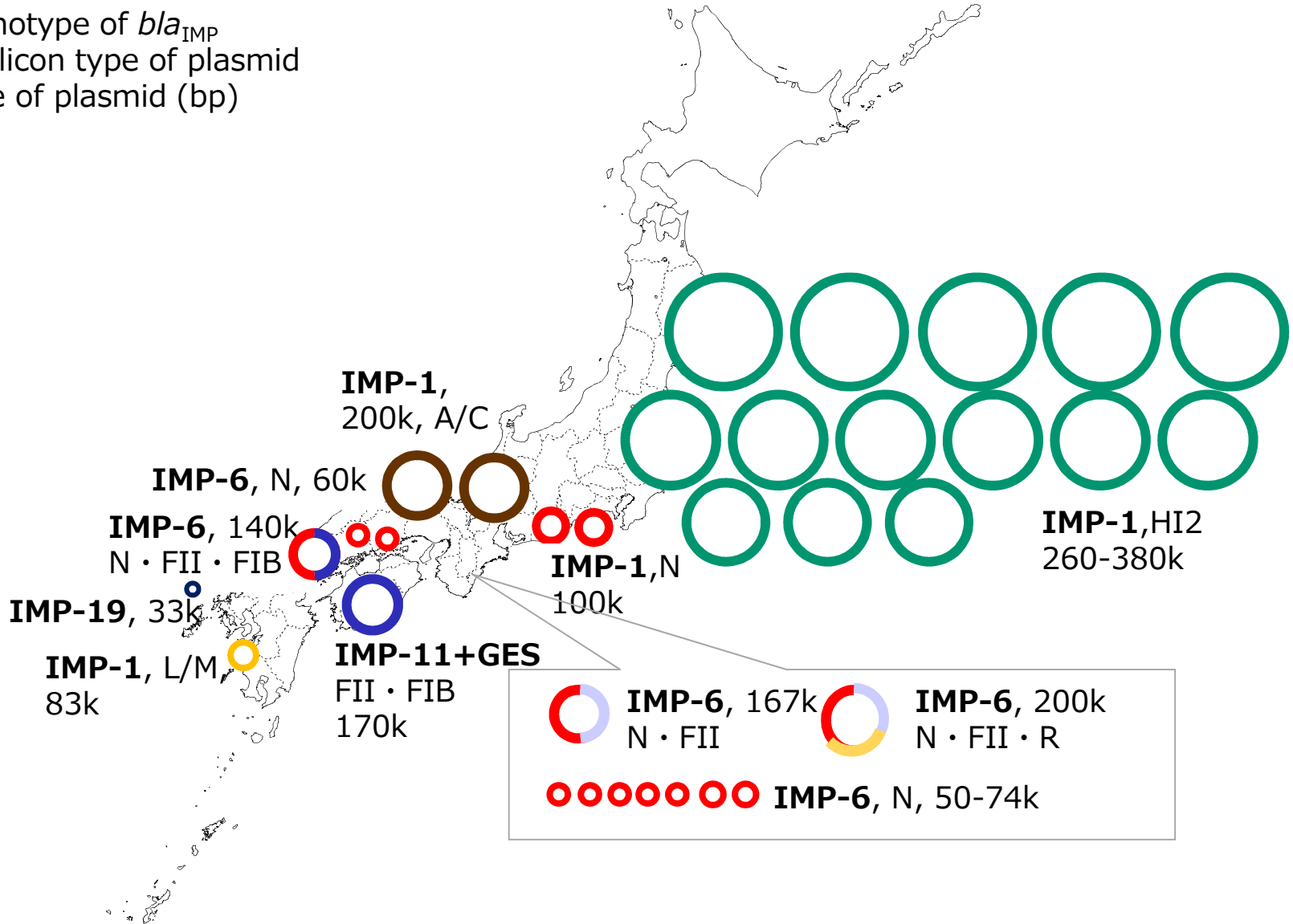
Action plan of AMRRC

2. AMR Research

- 詳細な耐性菌マップの作成（特にCRE(CPE)）
- 我が国のcriticalな耐性菌リスト作成
- 個別研究

Detailed AMR map of Japan

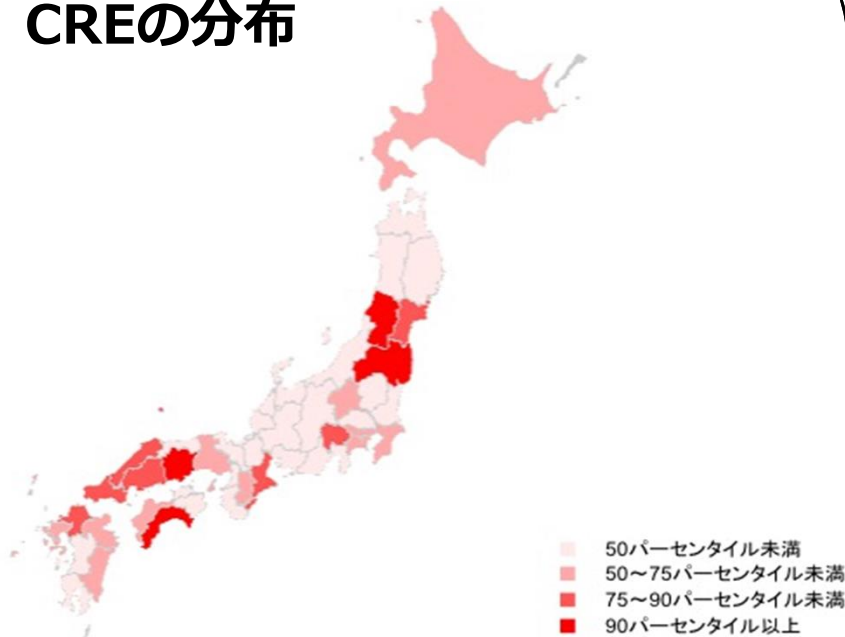
- Genotype of *bla*_{IMP}
- replicon type of plasmid
- size of plasmid (bp)



耐性菌全国マップの作成・我が国の耐性菌リスト

JANIS

CREの分布



JANIS 報告 川上, 矢原, 筒井, 柴山 (2017)

日本版リスト

Drug resistant bacteria – worldwide problem

- urgent (緊急)**
 - ✓ Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
 - ✓ Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*
 - ✓ *Clostridium difficile* Infections
- serious (重大)**
 - ✓ Multidrug-resistant *Acinetobacter*
 - ✓ Drug-resistant *Campylobacter*
 - ✓ Drug-resistant *Candida* (fluconazole)
 - ✓ ESBLs producing Enterobacteriaceae
 - ✓ Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE)
 - ✓ Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*
 - ✓ Drug-resistant non-typhoidal *Salmonella*
 - ✓ Drug-resistant *Salmonella* Typhi (ciprofloxacin)
 - ✓ Drug-resistant *Shigella* (azithromycin or ciprofloxacin)
 - ✓ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
 - ✓ *Streptococcus pneumoniae*
- concerning (憂慮)**
 - ✓ Drug-resistant tuberculosis
 - ✓ Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA)
 - ✓ Erythromycin-resistant Group A *Streptococcus*
 - ✓ Clindamycin-resistant Group B *Streptococcus*

Antibiotic resistance threats in the United States, 2013, CDC



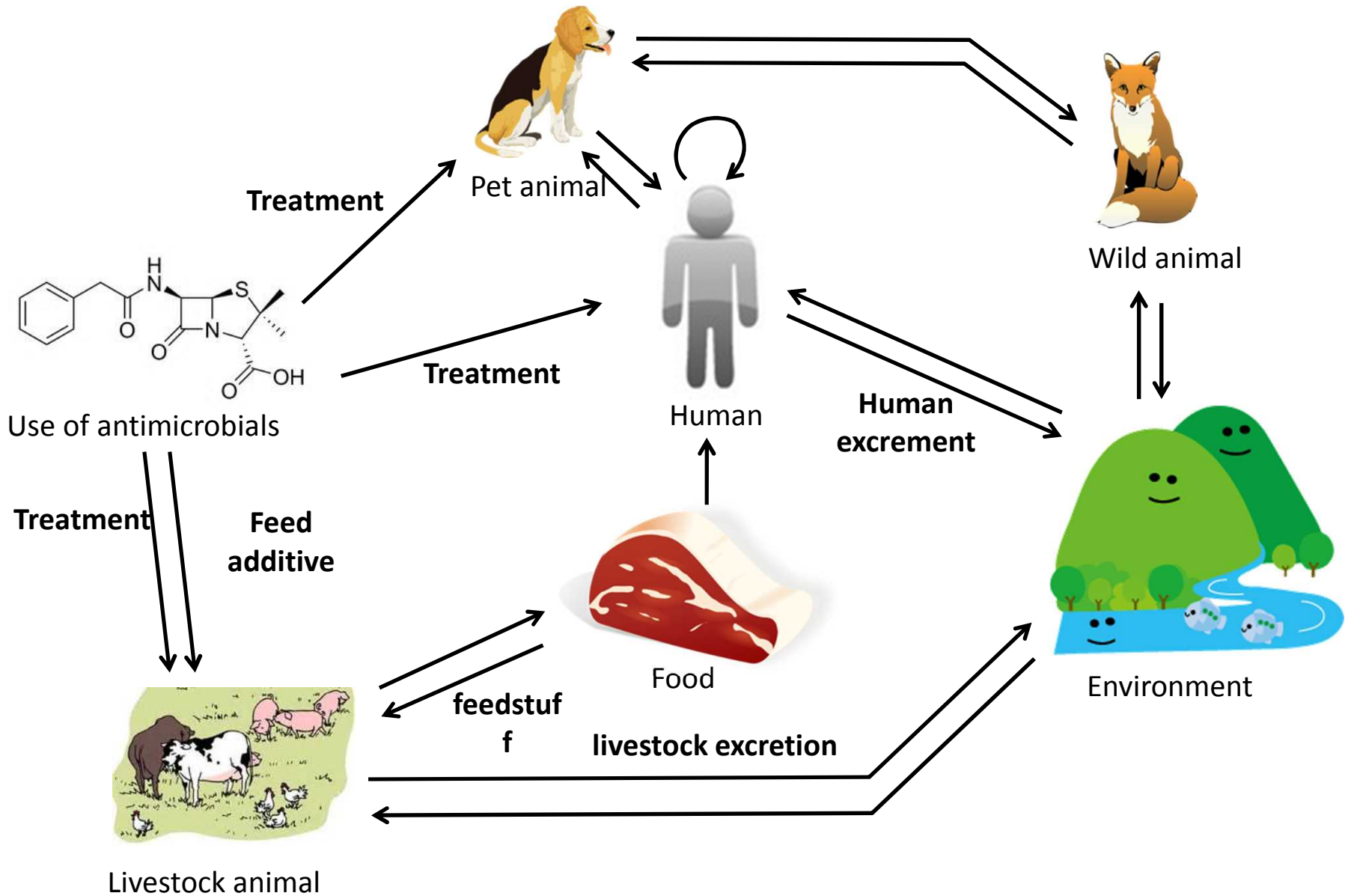
Action plan of AMRRC



3. One health collaboration

- The Global Sewage Surveillance project (WHO)
- The Tricycle Project (WHO)
- 病院排水のメタゲノム
- 個別研究

Pathway in spread of drug-resistant strain



The Tricycle Project

WHO

Human – Food - Environment

ESBL – *Escherichia coli*



Action plan of AMRRC

4. International Collaboration

- JANIS海外展開
 - GLASSへのデータ移行
 - 東南アジア諸国への海外版JANISの導入
- Research Collaboration with SEA countries (J-GRID)
 - カンボジア、ベトナム、中国、台湾
- 個別共同研究

JANIS海外展開

Extraction of data from JANIS database for GLASS



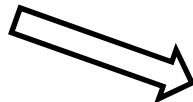
GLASS data file (tab-separated text file)

YEAR	SPECIMEN	PATHOGEN	GENDER	ORIGIN	AGEGROUP	ANTIBIOTIC	R	I	NS	S
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	AMP	1254	16	4	2134
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	IPM	0	4	0	3161
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	MEM	0	0	0	3356
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	DOR	0	0	0	0
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	CTX	333	13	0	2388
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	CRO	227	7	0	2047
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	CAZ	144	49	0	3253
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	FEP	177	12	0	2876
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	COL	0	0	0	0
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	LVX	506	13	0	2853
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	CIP	256	1	0	1292
2015	URINE	ESCCOL	M	CO	<1	J01EE	351	0	0	2325
2015	BLOOD	ESCCOL	M	CO	<1	AMP	28	1	0	59
2015	BLOOD	ESCCOL	M	CO	<1	IPM	0	0	0	92
2015	BLOOD	ESCCOL	M	CO	<1	MEM	0	0	0	94
2015	BLOOD	ESCCOL	M	CO	<1	DOR	0	0	0	0
2015	BLOOD	ESCCOL	M	CO	<1	CTX	6	0	0	65
2015	BLOOD	ESCCOL	M	CO	<1	CRO	6	0	0	54
.

Linux program

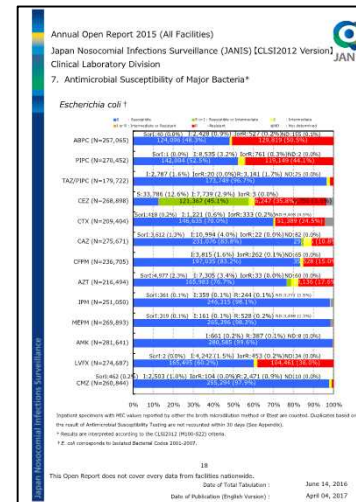
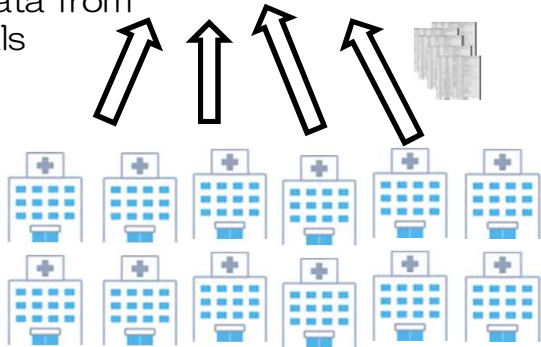


Data base



Routine analyses and reporting

Collection of AMR data from hospitals

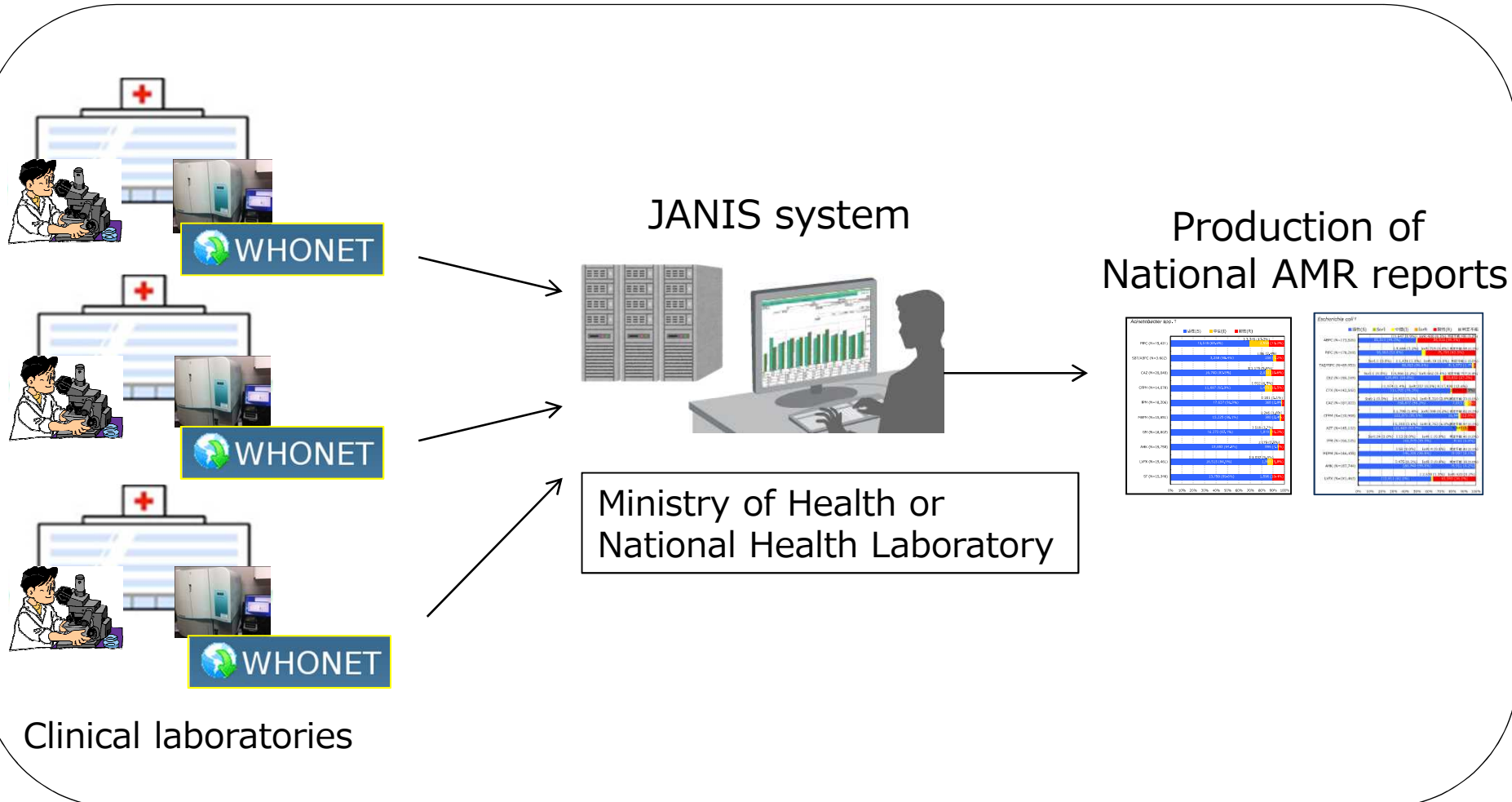


東南アジア諸国への海外版JANISの導入

WHO SEARO, WPRO

International cooperation to support the establishment of national AMR surveillance

JANIS system is compatible with WHONET

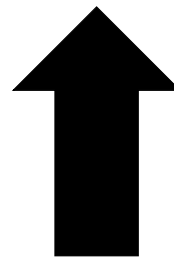




Mongolian AMR Surveillance

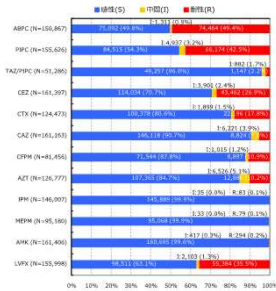


Production of National AMR data



Integration of microbiology laboratory data from groups of hospitals

- ✓ Data analysis
- ✓ Report production and release



JANIS Cloud System

MOH?
University?

- ✓ Data ownership
- ✓ Data validation

Data submission to JANIS System
Confidential Report to each hospital



Commercial Lab system A

Commercial Lab system B

Research Collaboration with SEA countries

AMRB research in collaboration with Cambodia · NIPH

National Institute of Public Health (NIPH)

Dr. Chau Darapheak

カンボジア厚生省下にある感染症担当研究機関。検査機器、技術の不足。医療機関とのネットワークが弱く、検体も集まらない。今年2月から国内から検体を大規模に収集開始。

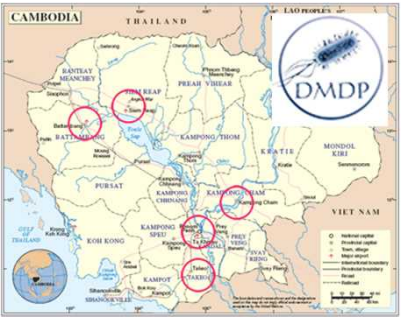
* 検査技術&実験設備の不足 (PCRサーマルサイクラーがなく、遺伝子検査ができない)



Diagnostic Microbiology Development Program (DMDP)

Dr. Joanne Letchford

米国のNGOで、微生物検査室の技術支援を行なっている。ダブルディスク法によるESBL産生菌の検出方法、CIMによるカルバペネム耐性菌の検出方法などをNIPHに導入済み。



Cambodia Oxford Medical Research Unit (COMRU)

Dr. Paul Turner, Dr. Claudia Turner

アンコール小児病院 (シエムリアップ) にて、検査一般について技術支援ならびに研究を実施している。英国サンガー研究所と連携して、質の高い論文も発表してきている。



WHO Cambodia Office

Dr. Reiko Tsuyuoka

感染症対策全般についてカンボジア厚生省に助言を行なっている。感染研グループに対して、カンボジア厚生省、NIPH、DMDPとの橋渡し、ならびに助言を行なっている。



Genome analysis using portable lab

Portable laboratory equipment



Bento Lab
(including PCR
thermal cycler)

MinION
(nanopore
sequencer)

- Clinical microbiological analysis



- Genetic analysis



Hotel



Outside



Morning...



Midnight...

J-GRID拠点

- 菌株またはゲノムデータ取得

感染症研究国際展開戦略プログラム

概要

アジア・アフリカの海外研究拠点において、相手国機関と協力し、現地で蔓延する感染症の病原体に対する疫学研究、診断治療薬等の基礎的研究を推進し、感染制御に向けた予防や診断治療に資する新しい技術の開発等を図る。

アジア・アフリカ諸国の海外研究拠点（9か国9拠点）



海外研究拠点を全国の大学や研究機関に開かれた研究拠点とし、感染症に対する疫学研究や診断治療薬等の開発に向けた基礎研究及び、感染症制御に向けた疫学情報の取得や予防・診断治療に資する医薬品や技術の開発に関する共同研究を実施。

4大重点課題

インフルエンザ

デング熱

薬剤耐性菌

下痢症感染症

＋結核、エイズ、小児重症肺炎、チクングニア熱

新たな診断・治療薬シーズの開発

治療候補物質やワクチン抗原の探索 等



病原体情報(疫学・ゲノム等)の共有

感染経路や病原体保有状況などの疫学調査 等

治療候補物質やワクチン抗原の探索による新たな診断・治療薬シーズの開発の加速

創薬支援ネットワークとの連携



インフルエンザ、デング熱、薬剤耐性菌、下痢症感染症に関する拠点横断的な研究コンソーシアムの構築

国立感染症研究所との連携

診断・治療薬の実用化

国内感染症対策への応用

Action plan of AMRRC

5. Think Tank Function

- カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の耐性基準の検討
- 臨床検査で応用されるべき簡便な検査法の推奨

薬剤耐性に関する包括的なシンクタンク機能



薬剤耐性研究センター主導の専門家会議（10名程度）

<構成員案>

- 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター長、企画調整主幹、細菌第二部長
- 国立国際医療研究センターAMR臨床リファレンスセンター
- 関係学会（感染症学会、臨床微生物学会、環境感染学会、化学療法学会）
- 動物医薬品検査所、動物衛生研究所(農研機構)
- 厚生労働省
- JANIS運営会議

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症 5類全数報告疾患に指定

※2014年9月19日に感染症法施行規則(省令)が改正され、「薬剤耐性アシネトバクター感染症」と「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」が、5類全数報告疾患に指定された。

検査方法	検査材料
<p>分離・同定による腸内細菌科細菌の検出、かつ、次のいずれかによるカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対する耐性の確認</p> <p>ア メロペネムのMIC値が2 μg/ml以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること</p> <p>イ 次のいずれにも該当することの確認</p> <p>(ア) イミペネムのMIC値が2 μg/ml以上であること、又はイミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること</p> <p>(イ) セフメタゾールのMIC値が64 μg/ml以上であること、又はセフメタゾールの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が12mm以下であること</p>	<p>血液、腹水、胸水、髄液その他の通常無菌的であるべき検体</p>
<p>次のいずれにも該当することの確認</p> <p>ア 分離・同定による腸内細菌科細菌の検出</p> <p>イ 次のいずれかによるカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対する耐性の確認</p> <p>(ア) メロペネムのMIC値が2 μg/ml以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること</p> <p>(イ) 次のいずれにも該当することの確認</p> <p>a イミペネムのMIC値が2 μg/ml以上であること、又はイミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること</p> <p>b セフメタゾールのMIC値が64 μg/ml以上であること、又はセフメタゾールの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が12mm以下であること</p> <p>ウ 分離菌が感染症の起原菌と判定されること</p>	<p>喀痰、膿、尿その他の通常無菌的ではない検体</p>