

各調査の概要

1. 感染症発生動向調査（NESID） 1
（国立感染症研究所 感染症疫学センター 松井委員 提出資料）
2. 院内感染対策サーベイランス（JANIS） 5
（国立感染症研究所 細菌第二部 柴山委員 提出資料）
3. 感染対策地域連携支援システム（RICSS） 7
（東海大学医学部基礎医学系 生体防御学 藤本委員 提出資料）
4. 抗菌薬使用動向調査システム（JACS） 9
（三重大学医学部附属病院 薬剤部 村木委員 提出資料）
5. 動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM） 12
（農林水産省 動物医薬品検査所 遠藤委員 提出資料）
6. 薬剤耐性ゲノムデータベース（GenEpid-J）の概要 16
（国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 黒田委員 提出資料）

1. 感染症発生動向調査(NESID)

感染症発生動向調査(NESID)とは

感染症発生動向調査(NESID, National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases)とは、国内の感染症に関する情報の収集および公表、発生状況および動向の把握を、医師・獣医師の届出に基づいて行うものであり、1999(平成11)年4月に施行された「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」(以下、感染症法)に基づいて実施されている。同調査の目的は、感染症の発生情報の正確な把握と分析、その結果の迅速な提供・公開により、感染症に対する対策を図り、発生及びまん延を防止することである。

現在、感染症発生動向調査において報告対象となっている薬剤耐性菌感染症は次の7疾患(括弧内は報告対象となった時期)である。全ての医師が届出を行う全数報告の対象である疾患は、バンコマイシン耐性腸球菌感染症 VRE(1999年4月)、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症 VRSA(2003年11月)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症 CRE(2014年9月)、薬剤耐性アシネトバクター感染症 MDRA(2011年2月から定点報告対象疾患となり、2014年9月から全数報告対象疾患へ変更)の4疾患であり五類感染症に位置づけられている。また、基幹定点医療機関(全国約500か所の病床数300以上の医療機関)が届出を行う疾患は、ペニシリン耐性肺炎球菌感染症 PRSP(1999年4月)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症 MRSA(1999年4月) 薬剤耐性緑膿菌感染症 MDRP(1999年4月)の3疾患である。

届出基準

上記の報告対象疾患を診断した医師(定点把握疾患については指定届出機関の管理者)は、所定の届出様式を用いて保健所に届け出る。それぞれの報告対象疾患の届出基準は、以下の表に示す検査所見を満たす菌を検出し、この分離菌が感染症の起原菌と判定されるか、通常無菌的であるべき検体からの検出である場合となっており、いわゆる保菌は届出対象ではない。

報告対象	届出の基準(要約)
VRE	腸球菌が分離同定され、バンコマイシンの MIC 値が 16 μ g/ml 以上
VRSA	黄色ブドウ球菌が分離同定され、バンコマイシンの MIC 値が 16 μ g/ml 以上
CRE	腸内細菌科細菌が分離同定され、ア、イのいずれかを満たす ア メロペネムの MIC 値が 2 μ g/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 イ 次のいずれにも該当することの確認 (ア)イミペネムの MIC 値が 2 μ g/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 22 mm以下であること (イ)セフメタゾールの MIC 値が 64 μ g/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 12 mm以下であること

MDRA	アシネトバクター属菌が分離同定され、以下の3つの条件を全て満たした場合 ア イミペネムの MIC 値が 16 μ g/ml 以上又は、イミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が13mm以下 イ アミカシンの MIC 値が 32 μ g/ml 以上又は、アミカシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が14mm以下 ウ シプロフロキサシンの MIC 値が 4 μ g/ml 以上又は、シプロフロキサシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 15 mm以下
PRSP	肺炎球菌が分離同定され、ペニシリンの MIC 値が 0.125 μ g/ml 以上又は、オキサシリンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 19 mm以下
MRSA	黄色ブドウ球菌が分離同定され、オキサシリンの MIC 値が 4 μ g/ml 以上、又はオキサシリンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 10 mm以下
MDRP	緑膿菌が分離同定され、以下の3つの条件を全て満たした場合 ア イミペネムの MIC 値が 16 μ g/ml 以上又は、イミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 13 mm以下 イ アミカシンの MIC 値が 32 μ g/ml 以上又は、アミカシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 14 mm以下 ウ シプロフロキサシンの MIC 値が 4 μ g/ml 以上又は、シプロフロキサシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が 15 mm以下

体制

保健所は届出の内容を確認の上、National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID)に入力登録し、引き続き、地方感染症情報センター、国立感染症研究所感染症疫学センター(中央感染症情報センター)等で情報の確認・追加情報収集・解析が行われ、感染症法に基づき収集した患者の発生状況(報告数、推移等)を中心に、感染症発生動向調査週報(Infectious Diseases Weekly Report: IDWR)等を用いて、国民に還元されている(IDWRでは週1回の頻度)。

感染症発生動向調査(NESID)による薬剤耐性菌感染症の結果

2015年までの報告症例数は2016年10月23日現在報告数としてまとめられ、公開されているものである。2016年の全数把握疾患については感染症発生動向週報IDWR第51・52合併号に掲載された暫定数であり¹、基幹定点把握疾患については2017年1月13日現在に集計された2016年1～12月の報告数合計(暫定数)及び12月の定点数より算出した定点当たり報告数である。2016年のこれらの数値については今後変動する可能性がある。

¹ 全数把握疾患(1999～2015年) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/6563-report-ja2015-30.html>, (2016年暫定数) <http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/idwr/IDWR2016/idwr2016-51-52.pdf>
基幹定点把握疾患(1999～2015年) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/6565-report-ib2015.html> (2016年については、2017年1月13日現在データを元に暫定情報として新たに集計)

西暦	元号	VRE	VRSA	CRE	MDRA
1999	平成 11	23
2000	12	36
2001	13	40
2002	14	44
2003	15	59	0*
2004	16	58	0
2005	17	69	0
2006	18	83	0
2007	19	84	0
2008	20	80	0
2009	21	116	0
2010	22	120	0
2011	23	73	0
2012	24	91	0
2013	25	55	0
2014	26	56	0	314**	15**
2015	27	66	0	1,671	38
2016	28	61	0	1,555	33

*2003年11月5日からの報告数

**2014年9月19日からの報告数

西暦	元号	PRSP		MRSA		MDRA*		MDRP	
		報告数	定点当たり	報告数	定点当たり	報告数	定点当たり	報告数	定点当たり
1999	平成 11	2,129	4.78	11,088	24.92	437	0.98
2000	12	4,321	9.46	18,013	39.42	555	1.21
2001	13	5,254	11.47	18,409	40.19	611	1.33
2002	14	6,132	13.19	20,214	43.47	716	1.54
2003	15	6,447	13.78	21,302	45.52	759	1.62

2004	16	6,692	14.30	21,827	46.64	671	1.43
2005	17	6,233	13.23	22,615	48.01	697	1.48
2006	18	5,294	11.56	23,098	50.43	646	1.41
2007	19	4,840	10.32	24,926	53.15	528	1.13
2008	20	5,257	11.14	24,898	52.75	460	0.97
2009	21	4,773	10.16	23,359	49.70	452	0.96
2010	22	5,659	12.04	23,860	50.77	480	1.02
2011	23	4,648	9.87	23,463	49.82	5**	0.01	481	1.02
2012	24	3,564	7.53	22,129	46.78	7	0.01	401	0.85
2013	25	3,161	6.65	20,155	42.43	8	0.02	319	0.67
2014	26	2,292	4.79	18,082	37.83	4	0.01	268	0.56
2015	27	2,057	4.29	17,057	35.61	217	0.45
2016	28	1,914	4.03	15,951	33.58	150	0.32

*MDRA は 2014 年 9 月 19 日より、全数把握対象疾患に変更された。

**2011 年 2 月 1 日からの報告数である。

2. 院内感染対策サーベイランス(JANIS)

院内感染対策サーベイランス JANIS とは

院内感染対策サーベイランス事業(JANIS, Japan Nosocomial Infection Surveillance) は国内の医療機関における院内感染症の発生状況、薬剤耐性菌の分離状況及び薬剤耐性菌による感染症の発生状況を調査し、日本の院内感染の概況を把握し医療現場への院内感染対策に有用な情報の還元等を行うことを目的としている。全参加医療機関の集計結果は、National data としてウェブサイト(<http://www.nih-janis.jp/>)で公開している。参加医療機関ごとのデータについても解析して個別に報告書を返し、それぞれの医療機関での感染対策の策定や評価に活用して頂いている。現在、およそ 1,800 の医療機関が参加している。JANIS は、統計法に基づく調査であり、感染症法に基づく調査とは別の調査である。参加は任意である。JANIS は厚生労働省の事業であり、運営方針は感染症、薬剤耐性などの専門家から構成される運営会議で決定される。データ解析などの実務は国立感染症研究所細菌第二部が事務局として担当している。

JANIS の 5 部門

JANIS は(1)検査部門サーベイランス (2)全入院患者部門サーベイランス (3)手術部位感染(SSI)部門サーベイランス (4)集中治療室(ICU)部門サーベイランス (5)新生児集中治療室(NICU)部門サーベイランスの5部門から構成されている。医療機関は、それぞれの目的や状況に応じて参加する部門を選択する。5部門のうち、検査部門が薬剤耐性に関するサーベイランスである。検査部門では各医療機関の検査室に設置されている細菌検査装置、システム等から分離菌に関する全データを取り出し、JANIS フォーマットに変換したものを Web 送信により提出して頂いている。提出されたデータを集計して、臨床的に重要な主要な菌種について各種薬剤に対する耐性の割合を算出し、日本の National data として結果を公開している。

なお、医療機関の感染対策の推進に寄与するため、2013 年(平成 25 年)度の診療報酬の改定により、感染防止対策加算1を取得するには JANIS の検査部門への参加が必須要件の一つに位置づけられた。このため、2013 年度から参加機関が急増している。

JANIS 検査部門で公開している主要な菌種の薬剤耐性

ここでは近年の検査部門の公開情報から、黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、肺炎球菌の薬剤耐性の状況について紹介する。

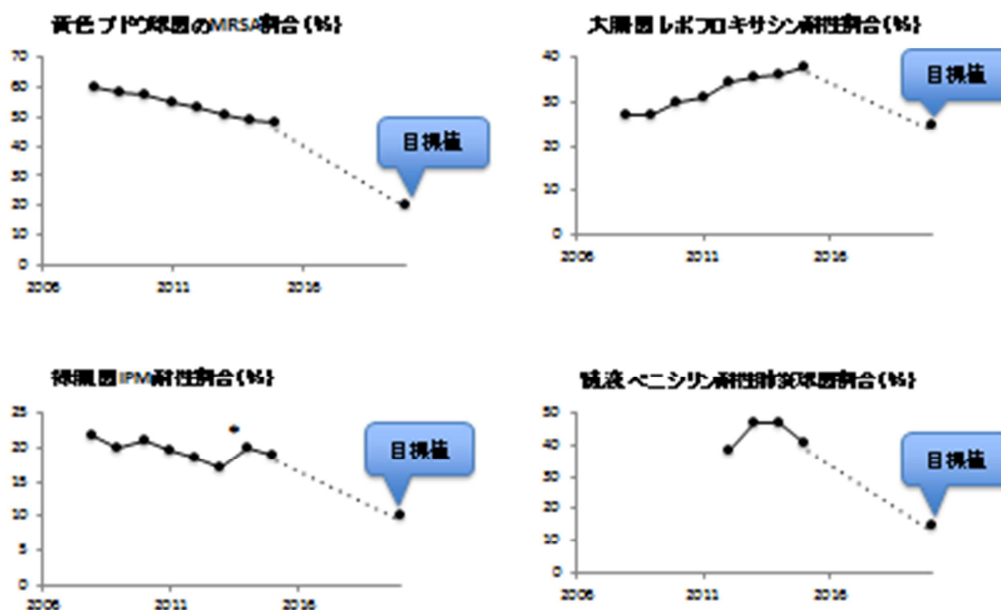
黄色ブドウ球菌全体に占める MRSA の割合は近年わずかに減少傾向にあり、2015 年は 48%である。大腸菌ではレボフロキサシン耐性が顕著に増加しており、2015 年では 38%が耐性である。緑膿菌のイミペネム耐性は 20%前後で推移している。肺炎球菌のペニシリン耐性は、髄液検体由来株と髄液以外の検体の株で判定基準が異なるが、髄液検体由来株では耐性率は 40%前後で推移している。いずれについてもアクションプランに掲げられた目標と比較すると高い水準にある。

なお、JANIS 参加医療機関は 200 床以上の比較的大規模の病院が多く、また検査部門のデータは入院検体のみであり、外来検体は含まれていない。またクリニックなどのデータは収集されておらず、市中の状況は反映されていない。このようなバイアスの解消は今後の JANIS の課題である。

国際協力について

JANIS で開発した解析プログラムは、海外の医療機関でもデータを送信してもらえば同様に解析を行い、その国の薬剤耐性の National data を集計することが可能である。現在、ベトナム、インドネシア、モンゴルの保健省と協議を行っている。同時に、JANIS 解析プログラムを元に海外医療機関のデータ用に一部改修したプログラムの開発とサーバーの設置を進めている。

薬剤耐性の推移とアクションプランの目標について



*2014年集計からCLSI(2012)で規定しているため、MOCが10→8に変更されている。

3. 感染対策地域連携支援システム(RICSS)

感染対策地域連携支援システム(RICSS)とは

RICSS(Regional Infection Control Support System)は、全国で行われている診療報酬加算にもとづく感染対策の地域連携のためのデータ収集、集計、還元作業を支援する全国システムとして研究開発を行っているコンピューターシステムであるが、同時に全国の医療機関で行われている「感染対策の実施状況とそのアウトカム」(以下、「感染対策関連データ」)の動向を得るサーベイランスシステムとしても機能する。さらに、他地域を含む全国各地の病院機能などを同じとする医療施設が自発的に任意グループを作成する機能により、類似した属性を持つ医療施設が地域の枠を超えて連携をすることを可能とするシステムである。AMR 対策アクションプランの「目標3 適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止する」に対応する内容であるが、AMR による感染対策では、院内における AMR の分離率を抑制する必要があるため、収集・還元するデータには、「目標2 薬剤耐性及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握する」、「目標4 医療、畜水産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進する」を含んでいる。このため、将来的には、これらのデータを、医療機関だけでなく国民に対しても適切なインターフェイスで提供する、AMR 対策データのダッシュボード(“Command Center Desktop”)に発展させることを計画している。

RICSS の開発経緯

RICSS は平成 29 年度 AMED の単年度のプロジェクトとして開発を行っている。平成 29 年 2 月現在、研究協力施設による試行とその結果にもとづいた改良、改修を行っている。RICSS は平成 25 年度より、厚生労働省科学研究費補助金(八木班)において、診療報酬加算にもとづく感染対策の地域連携を支援するシステムとして基本設計を行った。当初、感染対策防止加算(以下加算)1-2連携だけを対象とするシステムを考えていたが、加算1-1連携、県レベルでの連携を考慮すると、さらに全国レベルまでをカバーする仕組みを同様に構築可能であることが分かった。全国レベルのシステムは、1)国としての政策決定に役立つ情報の収集、2)地域間差の縮小に寄与、3)システム開発、維持費を節約、4)帰属する施設数が限られる属性別グループの成立(例:重症心身障害児施設間の連携)を可能にするメリットがあるため全国レベルのシステムとし、4)を実現するためのグループ作成管理法を考えた。

RICSS の収集するデータの種類、収集方法、体制

RICSS は、「感染対策関連データ」として、1)ICTミーティングなどの ICT 活動の状況、2)抗菌薬適正使用に対する取り組みの状況、3)耐性菌の検出状況、4)血液培養の実施状況と汚染検体の発生状況、5)手指衛生の監視および実施状況、6)院内感染症の発生状況(ウイルス感染症、医療関連感染症)、7)抗菌薬使用状況などの情報を収集する。1)2)4)5)7)は主に感染対策の実施状況を、3)6)はそのアウトカムを主に反映するデータとしている。データの収集はインターネットを介して、Web ブラウザーを用いて行うが、3)4)については、JANIS 検査部門のデータを、7)については、JACS(抗菌薬使用動向調査システム)のデータを利用して入力を省力化出来る。RICSS は、1 台のサーバーで全国の医療機関をカバーする。現在は、研究開発用のサーバーとしての運用であるが、平成 29 年度より、JACS のデータベースを統合して厚生労働省の委託事業として国立国際医療研究センターで運用される予定である。

RICSS の参加施設とグループ

参加施設は最初に基本グループの構成員として登録を行う。基本グループは加算 1 の施設を責任者として、責任者が加算 1、あるいは加算 1、加算 2 の施設を構成員として登録を行う。登録は施設の自発的意志によって行う。基本グループの登録承認は、システム管理者が行う。登録が承認されると自動的に基本グループの責任者にメールによる連絡が行われる。責任者が他の構成員に登録を連絡し、登録時の仮ログイン情報に基づいて構成員が RICSS にログインを行うと、参加の意思が問われる。このとき、データが統計情報として利用されること、基本グループの責任者にデータ閲覧を許可することが参加の条件となる。一旦、基本グループの責任者、構成員として RICSS に登録された施設は、自由に、任意グループを形成することが出来る。任意グループの構成員は、すでに基本グループの責任者あるいは構成員として登録された施設である。任意グループを作る場合は、責任者となる施設が、グループを作る目的、構成員等をシステム上で申し出る。この際、グループの責任者が構成員のデータを閲覧出来るようにするか否かについても申し出る。システム管理者がグループの作成を承認すると、基本グループの時と同様に責任者にメールによる連絡が行われる。任意グループの構成員として登録されると、ログイン後のホームページに新規のグループが表示されるようになり、責任者がデータを閲覧できるのかも明示される。参加する場合、その画面で参加の承認を行う。

RICSS の還元(集計)データ

それぞれの施設に対して、自施設データ、基本または所属する任意グループの 1 つの全体平均値、当該グループの加算 1 施設の平均値、同加算 2 の平均値、全国平均値(全体、加算 1、加算 2)を月次集計したもの計 7 系列を、時間を横軸にとり 1 枚のグラフに表示する。1 画面に 4 つのグラフを表示できるが、それらは異なったグループに関するものであっても良く、また、異なった集計項目であっても良い。1 画面に表示するグラフの組み合わせを保存することが出来る。画面表示の他に、CSV、PDF によるデータ還元も行う。

RICSS の将来

RICSS は、1)これまで、医療機関内あるいは地域での連携の中に埋もれていた感染対策の実施状況の動向を全国レベルで経時的に収集する、2)自発的な任意グループの形成による類似特性の医療施設間でのデータ比較が可能、3)リアルタイムでデータを選択して表示できる Web システムである特長を持つ。1)は、国内外に例を見ない機能であり、ここから得られるデータの動向は、感染対策の貴重なエビデンスとなるであろう。一方、2)の仕組みを利用して代表性のあるグループを形成することによって、即時性のある標準化されたデータを提供するツールとしての機能が期待できる。さらに、3)を利用して、JANIS など大規模データをさらに高精度集計したものを還元するツールとしての役割を担うことが可能である。これらによって、感染対策、抗菌薬の適正使用、耐性菌の分離状況について、一定の精度を持った即時データ、および、大規模データを高精度集計した結果を統合的に還元する AMR 対策データ総合還元システム、『AMR 対策データ還元ダッシュボード (“Command Center Desktop”)』としての将来を考えている。

4. 抗菌薬使用動向調査システム(JACS)

JACSとは

抗微生物薬耐性菌の増加は、公衆衛生上の世界的な問題となっている。なかでも多剤耐性菌による感染症は、入院期間を延長させるだけでなく、死亡率も上昇させる。そのため、耐性菌の発生動向や耐性率の変化ならびに抗微生物薬耐性へ影響を及ぼす抗微生物薬の使用状況に対する継続したサーベイランスの重要性が認識され、諸外国では国家レベルで実施されている。我が国においても、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業として耐性菌の感染発生動向調査システムが構築され、経年的に実施されている。その一方で、我が国には抗菌薬使用量の大規模なサーベイランスの仕組みが存在しなかった。そこで、我々は新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業において我が国における抗微生物薬の抗菌薬使用状況を把握する仕組み、Japan Antimicrobial Consumption Surveillance (JACS: <http://www.jacs.asia>)を構築した。

JACSの体制

JACSの体制は、2つの要素(①耐性菌の分離頻度が増えない=感染対策、診療が適切に行われている、②耐性化が進まない=選択圧がうまく制御されている)を評価するため、①各医療機関における耐性菌患者に対する実際の投与状況を把握することを目的とした感染対策に関わる薬剤師によるオンラインデータ収集、②卸業者からの販売データ等に基づくクリニックや外来診療を含めたデータ収集のアプローチから成り立っている。

即ち、①については各医療機関における注射用抗菌薬をWeb上における統一フォーマットにて力価あるいは使用日数を入力し、WHOやCDCで推奨されている指標のAUD (Antimicrobial Used Density)やDOT (Day of Therapy)として自動計算し、収集およびフィードバックする。また、②については販売量データをIMSジャパン株式会社より購入し、経年的な抗菌薬使用量を集計後、WHOが定義するDDD (Defined Daily Dose)と日本の人口で補正したDID (DDD/1,000 inhabitants/day)で算出するといった体制とした。

方法

① 各医療機関における注射用抗菌薬使用状況と施設背景の把握

これまでに、Webシステムを構築し(勤務先:株式会社ドーモ)、2015年4月に公開した。2015年11月に2014年の使用量に対してパイロット的に調査依頼を行った。現在、2016年度末に2010年から2015年までの使用量について調査依頼を行っており、2017年度に集計結果をフィードバックする予定となっている。

② 販売データ等に基づく経口薬・注射薬の抗菌薬使用状況の把握

IMSジャパン株式会社より2009、2011、2013年の抗菌薬使用量を入手し、WHOが推奨するDIDを算出した。各抗菌薬はATC分類によりレベル3、レベル4で集計し、他国データと比較した。また、2013年のデータは、動物用医薬品、医薬部外品および医療機器製造販売高年報と合算し、我が国における抗菌薬使用量を調査した。

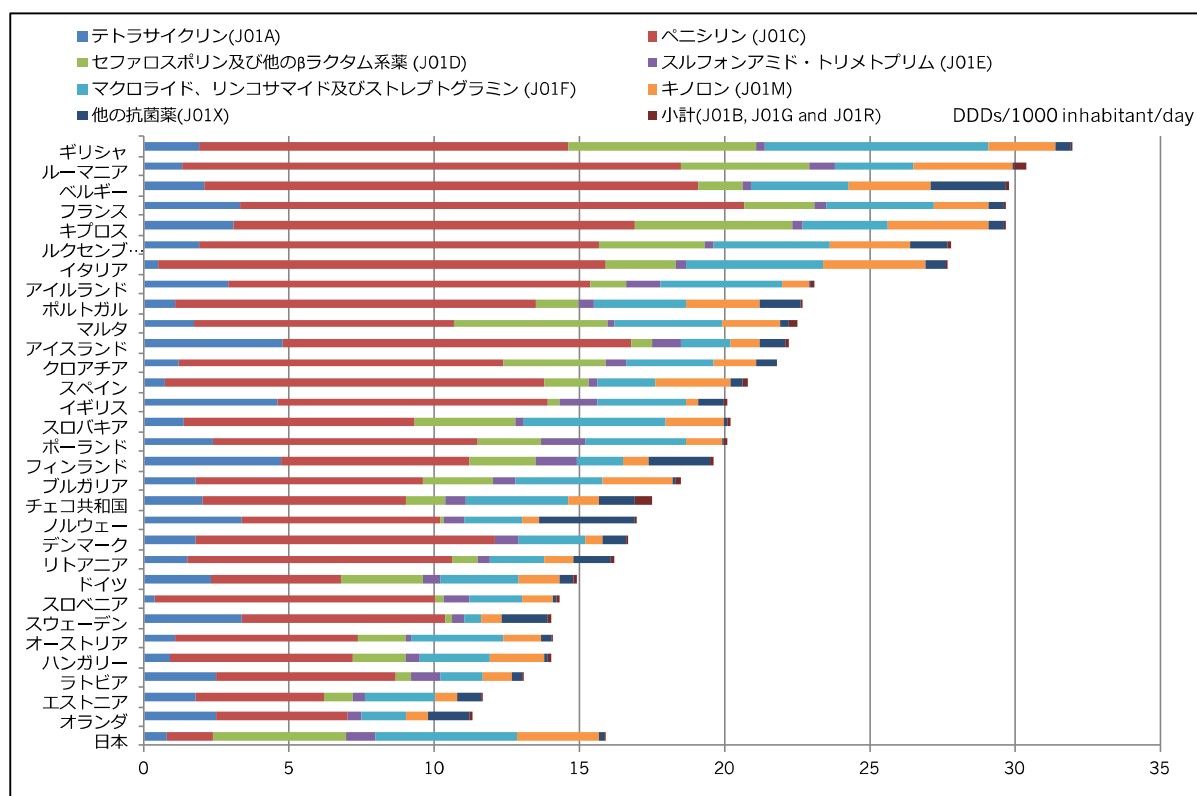
抗菌薬使用量

① 各医療機関における注射用抗菌薬使用状況と施設背景の把握

2014年における221施設の注射用抗菌薬の使用量の中央値は17.2 DDDs/100 bed-daysであり、先の我々の研究²における2010年の15.5 DDDs/100 bed-dayよりもやや上昇を認め、主に1日量の適正化が推察された。また、2014年における施設背景を加算別に比較したところ、加算1よりは加算2算定施設が、加算算定施設よりは未算定施設の方が、感染対策や抗菌薬適正使用に関わる人的資源が不足していた。さらに、AUDおよびDOTの入力があった68施設を対象としてAUDとDOTの比を比較したところ、未算定施設では低値であり、1日使用量が少ない、あるいは長期間使用されている可能性が推察された。

② 販売データ等に基づく経口薬・注射薬の抗菌薬使用状況の把握

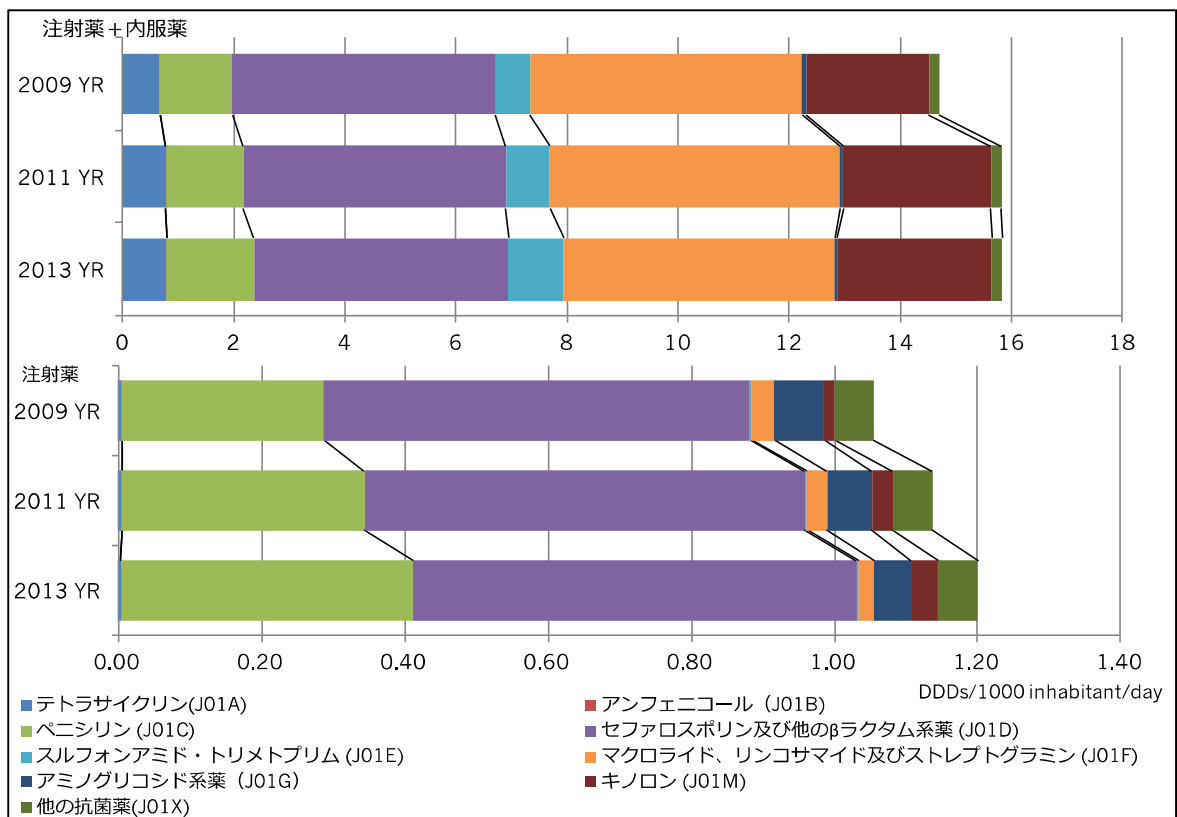
2009、2011、2013年の注射薬・内服薬を含めた使用量を集計したところ、経年的に使用量は増加し、抗菌薬の使用は内服薬が90%以上占めていることが明らかとなった³。2013年の使用量データをEU諸国から報告されているデータ⁴と比較したところ、我が国ではマクロライド系薬、第三代セファロスポリン系薬、キノロン系薬など広域な経口抗菌薬の使用が多いことが明らかとなった。また、2011年の動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報と合算したところ、日本における抗菌薬使用量は、1,426.7トンであった。



² Infection 2013, 41(2):415-23.

³ JGAR. 7, 19-23, 2016

⁴ <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf>



5. 動物由来薬剤耐性菌モニタリング(JVARM)

農林水産省動物医薬品検査所 遠藤裕子

動物由来薬剤耐性菌モニタリング(JVARM)の概要(図1)

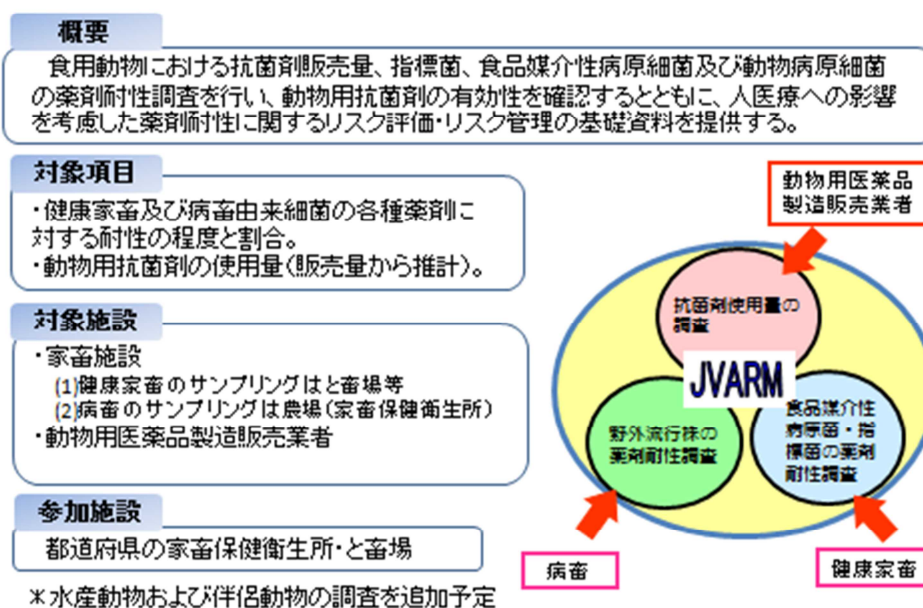
JVARM(Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)、は、1999年より農林水産省が行っている動物分野での薬剤耐性菌の全国的なモニタリングであり、WHOの薬剤耐性菌の報告書(Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014)においてモニタリング事例の一つとして例示されており、世界的にも重要な情報を提供している。

図1

動物由来薬剤耐性菌モニタリング(JVARM)

参照: http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html

農林水産省



JVARMは、(1)抗菌剤販売量、(2)健康家畜における指標菌と食品媒介性病原細菌の薬剤耐性調査、及び(3)病畜における動物病原細菌の薬剤耐性調査の3つの調査を行い、動物用抗菌剤の有効性を確認するとともに、人医療への影響を考慮した薬剤耐性に関するリスク評価・リスク管理の基礎資料を提供している。

これらのJVARMの調査結果は、農林水産省動物医薬品検査所のホームページ⁵において公表している。

さらに、我が国の薬剤耐性(AMR)対策アクションプランに掲げられている水産動物の薬剤耐性菌調査を強化するとともに、伴侶動物の薬剤耐性菌調査を実施するために、本年度は調査方法の検討を行っている。

(1) 抗菌剤販売量の調査

この調査では、動物における抗菌剤の使用量を推定するために、動物用医薬品製造販売業者から提出される動物種ごとの各抗菌剤の販売高を年度ごとに集計し、公表している。

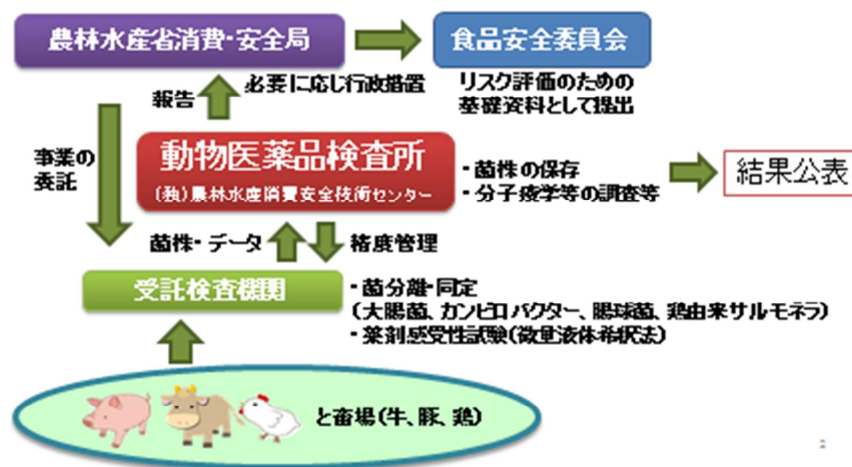
⁵ http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html

(2) 健康家畜における指標菌と食品媒介性病原細菌の薬剤耐性調査(図2)

この調査では、農林水産省の事業を受託した検査機関が、と畜場と食鳥処理場において収集したサンプル(糞便等)から、大腸菌、カンピロバクター、腸球菌、鶏由来サルモネラ菌を分離・同定し、薬剤感受性試験(微量液体希釈法)を行っている。分離した菌株とデータは動物医薬品検査所に送付される。動物医薬品検査所は、薬剤感受性試験の精度管理、菌株の保存、分子疫学調査等を行い、結果を公表している。

図2

JVARMの健康家畜の薬剤耐性菌のモニタリング体制(1) (H28;と畜場におけるモニタリング)

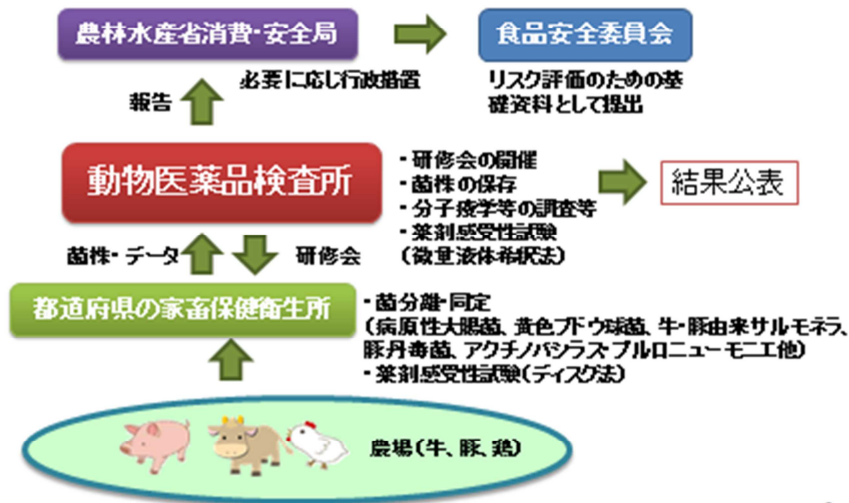


(3) 病畜における動物病原細菌の薬剤耐性調査(図3)

この調査では、都道府県の家畜保健衛生所の職員が、農場の病畜から収集したサンプル(病変部位等)から、病原性大腸菌、黄色ブドウ球菌、牛・豚由来サルモネラ、豚丹毒菌、アクチノバシラス・プルロニューモニエ等を分離・同定し、薬剤感受性試験(ディスク法)を行っています。分離した菌株とデータは動物医薬品検査所に送付される。動物医薬品検査所は、毎年都道府県職員に対して研修会を実施することにより薬剤耐性に関する情報共有と精度管理を行うとともに、自らも薬剤感受性試験(微量液体希釈法)を実施し、菌株の保存、分子疫学調査等を行い、結果を公表している。

図3

JVARMの病畜の薬剤耐性菌のモニタリング体制(2)
(H28;農場におけるモニタリング)



3

(1)～(3)の調査結果は、動物医薬品検査所から農林水産省消費・安全局に報告され、農林水産省におけるリスク管理及び内閣府食品安全委員会における薬剤耐性菌に係るリスク評価(食品健康影響評価)のための基礎資料として用いられている。

さらに、2012年度より、JVARMと人医療現場での薬剤耐性菌のモニタリングである JANIS (Japan Nosocomial Infections Surveillance、院内感染対策サーベイランス)との連携を進めており、ヒトと動物の薬剤耐性菌の動向を比較することが可能となっている。

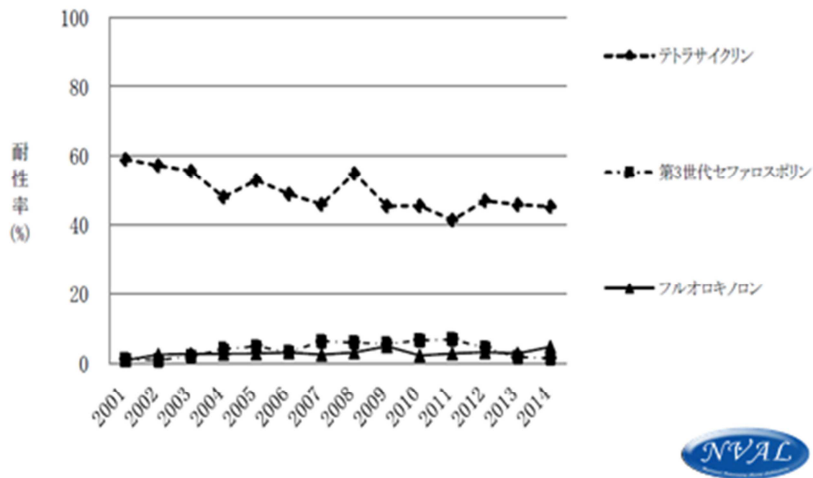
(4)我が国の家畜由来大腸菌の薬剤耐性菌の推移(図4)

図4に示すように、我が国の家畜(牛、豚、鶏)由来大腸菌の2001年から2014年にかけての推移をみると、家畜に多く使用されているテトラサイクリンの薬剤耐性率は緩やかに減少している。また、人の医療上極めて重要とされている第3世代セファロスポリン及びフルオロキノロンの薬剤耐性率は、低いまま維持されており、これらの薬剤耐性率は欧米諸国とほぼ同水準である。

これらについては、我が国の薬剤耐性(AMR)対策アクションプランの動物分野の成果指標とされている。

図4

我が国の家畜由来大腸菌の薬剤耐性率の推移(2001-2014年)

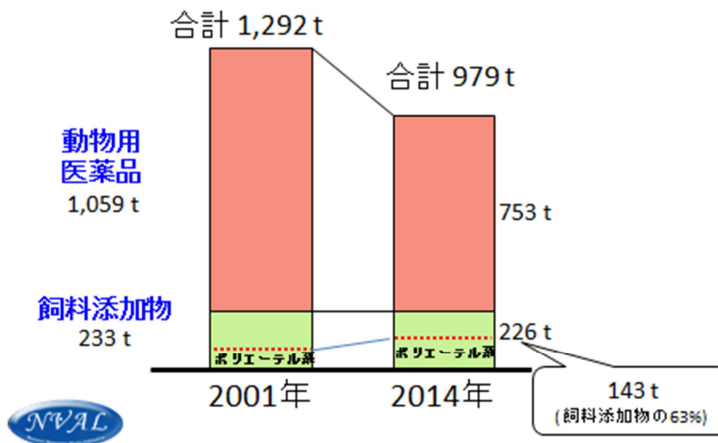


(5) 国内の動物における抗菌性物質の販売量(純末換算)の推移(図5)

図5に示すように、2001年から2014年にかけて、純末換算で動物用医薬品は約70%に減少している。飼料添加物はほぼ同じ数量だが、抗原虫薬であるポリエーテル系抗生物質の割合が増加している。これまで内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたポリエーテル系抗生物質は、全て人の健康に影響しない(家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる)と評価されている。

図5

国内の動物における抗菌性物質の販売量(純末換算)



6. 薬剤耐性ゲノムデータベース (GenEpid-J, Genomics + Epidemiology in Japan) の概要

薬剤耐性菌の蔓延は世界的に重要な問題となっており、耐性菌が分布する地域から人、家畜、食糧等の移動に伴い世界中へ拡散していることが懸念され、ワンヘルス(ヒト・動物・環境)対応による薬剤耐性菌制圧が至上命題になっている(WHO Global action plan 参照)。ゲノム情報は俯瞰的かつ高精度な遺伝情報であり、米国 FDA では 7 万株以上の食中毒菌(サルモネラ等)のゲノムデータベース (GenomeTrackr:

<http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/WholeGenomeSequencingProgramWGS/ucm403550.htm>) を構築し、世界はゲノム情報の高度な“配列指紋”を利用して有効な感染症対策の立案へ歩み始めている。細菌ゲノムは所謂“Genome Plasticity (ゲノム可塑性)”があり、プラスチックのように多彩な流動性(形質転換、形質導入、相同組換え、水平伝達、相変異、縮退)をもって環境に適応している。特にプラスミド水平伝達による薬剤耐性菌の世界的拡散が懸念され、菌種を超えた薬剤耐性の水平伝達が頻繁に生じている事実が様々な実態疫学・分子疫学による解析を難解にしている。実際、2011 年に我々が本邦初 New-Delhi metallo β -lactamase NDM-1 産生大腸菌株のゲノム解読を実施した結果、その保有プラスミド情報から NDM-1 は既に多様なプラスミド骨格へ“カセット”として獲得している事実を知った⁶。さらに悪い事に、プラスミド水平伝達により大腸菌のみならず病原性細菌種 (*Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio* 属等) へ広範囲の耐性伝播が明らかとなった⁷。2012 年、国内の 1 病院内においても IMP-1 保有プラスミドが 1-2 年の短期間で多様な菌種に水平伝達している事象を検査経験から、プラスミド配列を軸にしたデータベース構築の重要性を認識し始めていた。

輸入症例を専らとした薬剤耐性菌汚染のモニタリングを実施するにあたり、NDM-1 を含む Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (CPE) の包括的な感染制御にはゲノム情報のみならず、伝達プラスミドを個別に丁寧に配列決定することが菌種間のプラスミド水平伝達の追跡に最適であると判断し、厚労・農水関係各位が参集した AMED 班 (H26-28 代表・黒田誠) として支援を受けながら薬剤耐性菌ゲノム情報(特に薬剤耐性プラスミド)の収集と統合ゲノムデータベース GenEpid-J の構築を急いでいる。現在、2000 株以上の薬剤耐性菌株から染色体 DNA 配列と >7000 プラスミドのドラフト配列を取得・格納済み(未公開)であり、国内全域の外観を見渡す基盤を構築できたと考えている。この網羅的なデータベースが有効に機能した実例を挙げると、多剤耐性緑膿菌およびアシネトバクターの治療薬コリスチンの耐性因子 MCR-1 を有す薬剤耐性プラスミドが 2015 年 11 月に中国発とし

⁶ Sekizuka T, Matsui M, Yamane K, et al. Complete sequencing of the bla(NDM-1)-positive IncA/C plasmid from *Escherichia coli* ST38 isolate suggests a possible origin from plant pathogens. *PLoS One* 2011; **6**(9): e25334.

⁷ Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011; **11**(5): 355-62.

て報告され、即座に我々の GenEpid-J データベースで配列検索して家畜由来の MCR-1 陽性大腸菌・サルモネラを検出し迅速に農水・厚労関係各位へ情報伝達できた⁸。

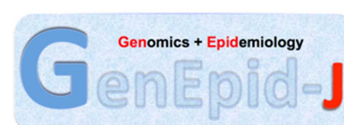
分離菌株のゲノム情報を基盤にしたトレースが比較的容易になりつつあるが、頻繁に相同組換えで遺伝子単位をカセットのように入れ替え類縁菌に水平伝達するプラスミドは単純な垂直伝播ではないため、実態に合わせた情報解析法を必要としている。我々は、GenEpid-J システム上で自由に解析を可能にしたプラスミド情報解析ツール GPAT(未公開)と相互ネットワーク解析ツール iPAT(未公開)を開発した。GPAT はプラスミド配列の特徴(不和合性 Incompatibility group Inc 型、薬剤耐性因子、Insertion sequence、Transposon 等)のアノテーションツールであり、得られたプラスミド遺伝子情報を元に公開データベース (NCBI)との共有度合いを数値化してネットワーク化する情報解析ツールである。“世界中の人間は誰でも 6 人の人を隔てれば繋がってしまう”というエール大学心理学者・ミルグラム教授の提唱通り、薬剤耐性因子も意外と思わぬソースから少数回の経路を介して病原細菌へと辿り着いている可能性があり、俯瞰的な図示化とともにプラスミド保有菌種の疫学情報(菌種、分離年・国・地域・宿主、各種タイピング結果等)を網羅したデータベース構築により具体的な伝播過程が見えてくるものと期待している⁹⁴。

世界中で問題となっている薬剤耐性菌の分布は一様でないこともあり、ホットスポットが存在することが示唆されている。これらの地域から人、家畜、食糧等の移動に伴い、耐性菌が世界中に拡散している可能性に留意すべきだろう。GenEpid-J は“NGS 解読リードからシームレスにゲノム(プラスミド)解析”まで提供する情報解析パイプラインとして今後も改良とデータベース拡大を実施する予定である。

GenEpid-J には我々が独自開発したメタゲノム病原体検索 (MePIC2)、ウイルスゲノム解析 (VirusTAP)、結核菌ゲノム解析 (TGS-TB)、細菌ゲノム解析 (AMiGA) のツールも搭載し、感染症全般をゲノミクスで解決するための基盤構築を遂行中である。

GenEpid-J の情報公開サイト(解読件数のみ、配列情報は未公開)

https://gph.niid.go.jp/gs_app/genepid-j_release



⁸ Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M. Investigation of a plasmid genome database for colistin-resistance gene mcr-1. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**(3): 284-5.

⁹ Yamashita A, Sekizuka T, Kuroda M. Characterization of Antimicrobial Resistance Dissemination across Plasmid Communities Classified by Network Analysis. *Pathogens* 2014; **3**(2): 356-76.