

平成30年度 四国4県連携施策「地方衛生研究所の機能強化事業」
「薬剤耐性菌サーベイランスに関する4県連携ネットワーク構築と検査技術の向上」事業報告

Report on the Four Prefectures of Shikoku Cooperation Measures 2018
“Project for the Functional Enhancement of Regional Health Institutions”
“Establishment of Four Prefectures Antimicrobial Resistance Surveillance Network
and the Improvement of Inspection Techniques”

福田 千恵美 桑原 憲司 細井 綾子 岩下 陽子 関 和美
Chiemi FUKUDA Kenji KUWAHARA Ayako HOSOI Yoko IWASHITA Kazumi SEKI

有塚 真弓 寺嶋 由佳理 西山 由加里 渡邊 仁
Mayumi ARIZUKA Yukari TERAJIMA Yukari NISHIYAMA Hitoshi WATANABE

橋本 和久
Kazuhisa HASHIMOTO

要 旨

近年、薬剤耐性菌は国内外で急速に拡大しており、医療機関における院内感染による発生だけでなく、高齢者施設での感染も見られる。感染拡大を防止するには、薬剤耐性菌の種類や感染経路、拡散程度等の発生動向を正確に把握し、医療機関等へ速やかに情報を提供する必要がある。現在、発生動向の情報発信は各県独自に実施しているが、薬剤耐性菌による院内感染は、各県内にとどまらず人や物の移動により県を超えて発生する可能性がある。他県の情報を得ることで薬剤耐性菌の種類の子知、意識の向上が図られ、医療現場等での対策により被害の防止が期待できる。そこで今回、四国の地方衛生研究所において、各県の状況を把握し、検査結果や情報を収集して共有化し、より広域的な情報発信のための「4県連携ネットワーク」を構築した。

また、「4県連携ネットワーク」の機能を充実させるためには、情報の提供内容の統一化、信頼性が重要であることから、共有する検査情報をルール化するとともに、薬剤耐性菌の新しい検査技術を習得し、技術の向上を図った。

キーワード：四国4県連携施策 薬剤耐性菌サーベイランス 地方衛生研究所の機能強化

I はじめに

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : AMR) は、近年世界中で急速に拡大しており、死亡数の増加、入院日数の延長、医療費の増加が問題となっている。その中で特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE) は重要な治療薬のカルバペネム系薬剤に耐性であり、動向・監視が重要な菌であることから、平成26年に、CRE感染症が感染症法の5類全数把握疾患に追加され、平成29年3月28日厚生労働省課長通知により、CREの届出のあった場合、地方衛生研究所で薬剤耐性遺伝子を解析し、地域内の医療機関等への情報提供を行うこととされている。薬剤耐性菌による院内感染は、各県内にとどまらず人や物の移動により県を超えて発生する可能性があることから他県の検出状況を知ること、薬剤耐性菌の種類の子知、意識の向上が図られ、医療現場等での対策により被害の防止が期

待できる。

四国では、四国4県連携施策を平成19年度より公募しており、4県が一体として取り組むことにより、四国の総合力の向上や効率的な対応が期待できるテーマを採択している。平成30年度に「地方衛生研究所の機能強化事業・薬剤耐性菌サーベイランスに関する4県連携ネットワーク構築と検査技術の向上」が承認され、連携事業を行ったので報告する。

II 実施状況

1 第1回協議会並びに所長部会・検査部会

期日：8月22日(水)～24日(金)

開催場所：香川県環境保健研究センター

(1) 第1回協議会 8月22日(水)

出席者：13名

内容：協議会会則・年間計画の承認

講演：「薬剤耐性菌感染症の発生動向と検査法について」

講師：国立感染症研究所薬剤耐性研究センター第一室 松井真理主任研究官

出席者：35名（保健所、本課、医療機関、食肉検査所を含む）

(2) 第1回所長部会 8月23日（木）

出席者：7名

内容：薬剤耐性菌に関する情報共有について、次年度提案事業について

(3) 第1回検査部会 8月23日（木）～24日（金）

出席者：11名

内容：

- ・各県の検討議題、4県連携ネットワーク構築について協議
- ・講義「薬剤耐性菌の検査について」及び技術研修「ディスク法のポイント」

講師：国立感染症研究所薬剤耐性研究センター第一室 松井真理主任研究官

技術研修では、4県から持ち寄った菌株（ESBL、AmpC、IMP-1、IMP-6、GES）と、OXA-48、NDM、KPCの標準菌株を購入し、研修に使用した。

判定に苦慮した株は、PCRでOXA-48と同じ位置にエキストラバンドが検出され、ディスク法では、AmpCとなった株であった。

このような事例の場合は、異なったプライマーを用いたPCRで確認するというをお教えいただいた。

研修の後、今回の事業で何をするかについて、協議した。

情報共有のため担当者のメーリングリストと4県で共通の標準作業書（SOP）を作成し、SOPの範囲は4県とも必ず検査することを確認した。

薬剤耐性菌の情報は、担当者での共有情報と一般公開できる情報を分けて作成し、担当者情報は、CREの検出保健所、菌種名、カルバペネマーゼ遺伝子、渡航歴を半年ごとに集計した後、メーリングリストで情報還元することになった。

一般公開情報では、4県分の菌種名とカルバペネマーゼ遺伝子情報を月ごとに集計しホームページ（HP）に公開することとした。

薬剤耐性菌についての情報発信では、啓発用チラシを

作成し、同じくHPで公開することになった。

保健所、医療機関等への情報提供として、薬剤耐性についての説明用スライドを作成し、各県がそれぞれ分担して行った。

2 第2回検査部会

期日：10月18日（木）～19日（金）

開催場所：愛媛県立衛生環境研究所

出席者：9名

内容：

- ・技術研修 「カルバペネマーゼ検出法 Carba NP test, mCIM, eCIM」
- ・各県の検討議題、4県連携ネットワーク構築について試行後の改善点等の協議

Carba NP testは、96穴プレート、0.2mlチューブ、1.5mlチューブでの使用感も同時に検証した。

IMP-6は松井先生の講義にもあったように反応が遅いことを確認した。

この他、MEGAを使ったIMP-1型シーケンス解析やJANISデータで各県の薬剤耐性傾向の確認、テーマ以外ではMLVA解析を見学した。

時間の関係で高知県が参加した「感染研、研修応用コース」は資料による伝達講習となった。

3 第3回検査部会

期日：11月29日（木）～30日（金）

開催場所：徳島県立保健製薬環境センター

出席者：6名

内容：

- ・技術研修 「薬剤耐性菌のタイピング解析（PFGE）、ボロン酸、クロキサシリンの精度管理の検討、VREのMIC測定」
- ・各県の検討議題、各県作成資料の進捗状況の確認
タイピングコースIの伝達講習を中心に行った。

院内感染事例が起こった場合、同一由来株の伝播か、同一のプラスミドによる伝播かを判定する必要がある。地研では、最初に薬剤耐性遺伝子を調べ、薬剤耐性遺伝子と菌種が同じ場合、パルスフィールドゲル電気泳動法（PFGE）を行い、同一由来株かどうかを調査する。四国4県は、国立感染症研究所にプラスミド解析を依頼している。

食中毒事例は短期間に患者が発生するので、菌株の変異が少ないが、院内感染事例では、菌株の検出期間が長

いので、ゲノム変異が起こっている可能性があり、同一由来かどうかの判定が難しいことがある。そのような場合の考え方やPFGEの手技の注意点などを共有した。

VREは、EF培地で*E. faecalis*はレンガ色、*E. faecium*は黄色になり、菌名が推測できた。VREの薬剤感受性試験では、感受性試験結果と菌名で遺伝子の予測が出来ることを確認した。

信頼性確保のための精度管理は、PCRは陽性コントロールを、薬剤感受性試験は標準菌株を用いている。表現型の精度管理も必要と考え、各県が作成したボロン酸、クロキサシリンで阻止円に差が見られるかを検証し、感染研マニュアルどおり作成すれば、同じ結果が得られることが確認できた。

4 第2回協議会並びに所長部会・第4回検査部会

期日：2月14日（木）～2月15日（金）

開催場所：高知県衛生環境研究所

(1) 第2回協議会 2月14日（木）

出席者：13名

内容：協議会事業報告等

(2) 第2回所長部会 2月15日（金）

出席者：6名

内容：4県連携事業の今後の取り組み等について協議

(3) 第4回検査部会 2月14日（木）～15日（金）

出席者：6名

内容：

- ・技術研修 「薬剤耐性遺伝子検出 Multiplex PCR 試薬の検討」
- ・各県の検討議題、4県連携ネットワーク運用について、各県作成資料の取扱いについて

薬剤耐性菌リファレンスセンターから提示された multiplex PCR のプライマーを購入・調整し、陽性コントロールで増幅を確認し、4県で分割した。

また、各県が分担作成した資料の取扱いについて協議した。

III 事業成果

1 薬剤耐性菌に関する情報の収集・解析・提供機能の強化、ネットワークの構築

(1) 検査担当者のメーリングリストを作成した。

薬剤耐性菌に限らず、担当者間で検査全般の情報

共有が図られた。

(2) 4県担当者での薬剤耐性菌の共有情報の内容と様式、送付方法を決定し運用した。

4県の検出状況を知ることで、他県のカルバペネマーゼの種類傾向が把握でき、香川県の検出状況との比較ができるようになった。

(3) 医療機関等一般公開の薬剤耐性菌情報の内容を協議し、HPに公開した。（図1、2）

2017年、18年四国4県で届出のあったCREの遺伝子型はIMP型のみであった。

菌種は、IASR報告では、四国ブロックから検出されるIMP型遺伝子は*Escherichia coli*が多かったが、2018年は*Klebsiella pneumoniae*と同数であった。

(4) 啓発用チラシを作成し、HPに公開した。（図3）

HPに掲載することで、一般県民への啓発活動を行うことができた。

(5) 保健所、医療機関等への説明スライドの作成し、必要に応じ用いることとなり、保健所・医療機関の職員への情報提供の資料の準備が整った。

2 薬剤耐性菌に関する検査技術の向上

標準作業書・作業記録簿の作成

4県が同じ標準作業書に基づき検査を行うことで、検査技術が標準化し、データの信頼性が確保された。

IV 連携したことによるメリット

四国4県が連携し取り組むことにより、香川県単独では難しい国立感染症研究所の先生による講演会・研修会を行い、4県の検査技術の向上、標準化がなされ、検査結果の信頼性を確保することができた。

信頼性のある検査データを元に作成された4県の薬剤耐性菌検出状況をHPに掲載することで、一般県民、医療機関等に情報提供することができた。

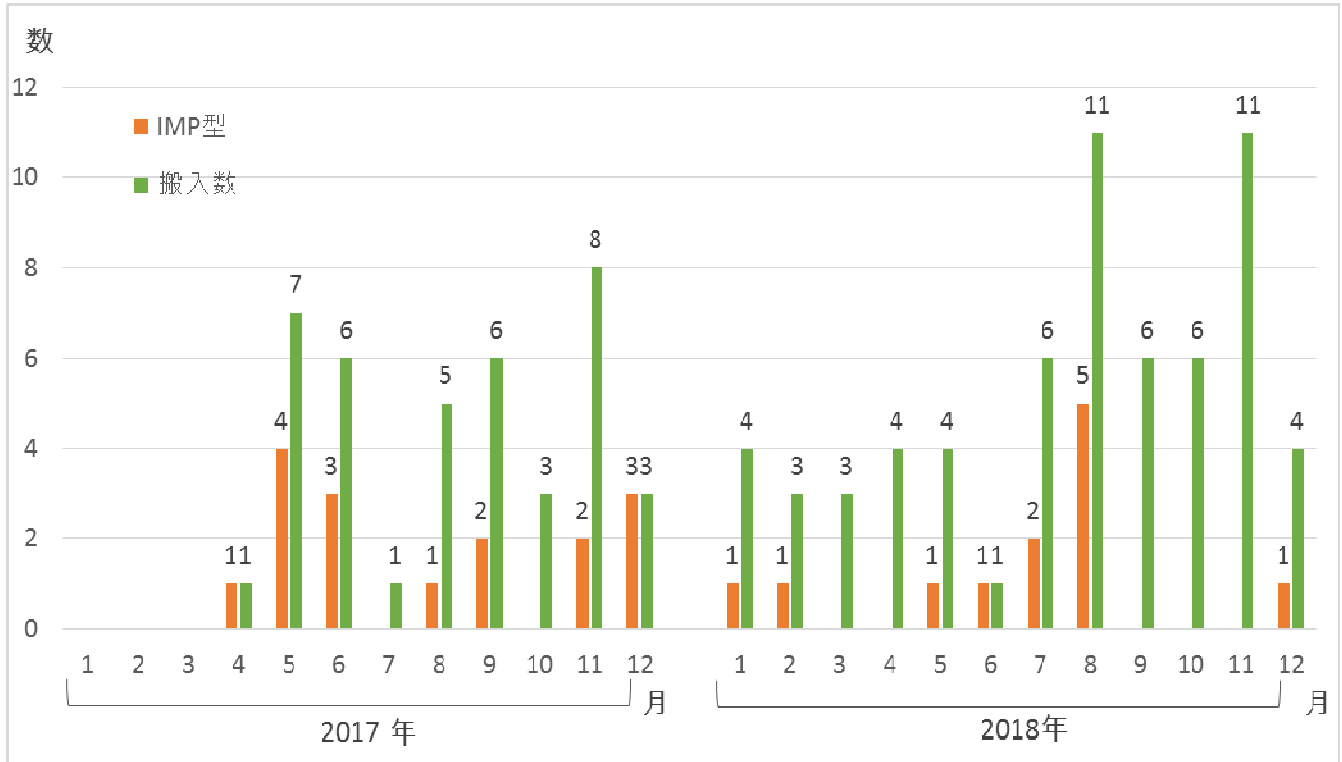
他県の施設を見学することで、各県の検査機器の保有状況やどのようなことを行っているかを知ることができ、自他設の作業の見直しに役立った。

謝辞

第1回協議会、担当者会でご講演及び研修会をしていただいた国立感染症研究所 薬剤耐性センター第一室 松井真理先生、鈴木里和先生に深謝いたします。

各県でお世話になった方々
 高知県衛生環境研究所
 川崎敏久所長、松本道明先生、甲藤広一先生、谷脇妙先生、尾崎早矢香先生

愛媛県立衛生環境研究所
 四宮博人所長、青野学先生、仙波敬子先生、木村千鶴子先生、阿部祐樹先生
 徳島県立保健製薬環境センター
 上岡敏郎所長、嶋田啓司先生、飛梅三喜先生、篠原礼先生



*平成29年3月28日付 健感発0328第4号「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」通知に基づき、届出のあった薬剤耐性菌について実施

図1 四国4県カルバペネマーゼ遺伝子検出数

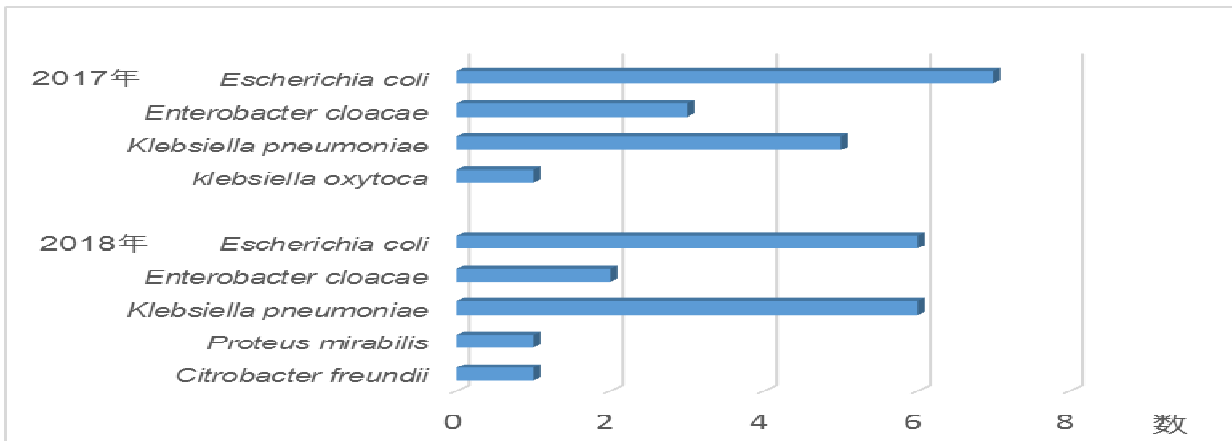


図2 四国4県IMP型遺伝子検出菌種

薬剤耐性感染症が増加しています！

薬剤耐性菌って知っていますか？

抗菌薬って何？

細菌をやっつけたり、増殖を防いだりするお薬です。抗生物質、抗真菌剤ということもあります。

抗菌薬が効かない薬剤耐性菌とは！

抗菌薬が使用されると、抗菌薬の効く菌はいなくなり、効かない菌が生き残ります。これを薬剤耐性菌といいます。

抗菌薬は、ウイルスなど細菌以外の病原体には効果がありません。

薬剤耐性菌がどうして問題なの？

- 薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあります。このままでは、感染症に効く薬がなくなる可能性があります。
- 体の抵抗力が落ちている時などに、薬剤耐性菌による感染症にかかることがあり、この場合、抗菌薬が効かないため、治療が難しくなります。
- 現在、世界中で薬剤耐性感染症によって年間70万人が死亡しています。世界保健機関(WHO)はこのままでは、2050年には1,000万人が薬剤耐性感染症で死亡すると試算しています。
- 動物における薬剤耐性菌は、畜産物等を介して人に感染する可能性があることが指摘されています。人、動物、環境といった垣根を超えた世界規模での取組(ワンヘルス・アプローチ)が必要になっています。

地方衛生研究所では

地方衛生研究所では、医療機関から届け出のあった薬剤耐性菌について調べています。

- ・カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
- ・バンコマイシン耐性腸球菌
- ・薬剤耐性アシネトバクター など

これらの菌は、薬剤耐性遺伝子(薬剤耐性になるための遺伝子)を獲得しているため、いろいろな種類の抗菌薬に耐性となり、最悪の場合、効く薬がなくなってしまいます。

また、薬剤耐性遺伝子を他の菌に渡し、その菌を薬剤耐性菌にすることができます。このため、医療機関では、これらの菌による院内感染が警戒されています。

地方衛生研究所では、菌が持っている薬剤耐性遺伝子の種類を調べ、院内感染が起らないよう医療機関へ情報提供しています。

耐性化には抗菌薬が効かず、免疫力の低下している方が感染すると、重症化してしまいます。拡大を防止するため、薬剤耐性(AMR)対策が求められています。

●参考：AMR 国際リファレンスセンター
<http://www.who.int/>
 厚生労働省HP「薬剤耐性(AMR)対策について」
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/seisaku/00001301712.html>

平成30年度四国4県連携「地方衛生研究所の機能強化事業」協賛先
 徳島県立保健医療環境センター
 香川県環境保健研究センター
 愛媛県立衛生環境研究所
 高知県衛生環境研究所

問い合わせ先
 香川県環境保健研究センター
 TEL: 087-825-0412
 FAX: 087-825-0416

図3 一般啓発用チラシ