

薬剤耐性研究センター

活動報告2018-2019

菅井 基行



薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン

- 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」

目標2 薬剤耐性及び抗微生物剤の使用料を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を的確に把握する

戦略2. 1 医療介護分野における薬剤耐性に関する動向調査の強化

取組

- **感染症発生動向調査 (NESID) の強化**
- **院内感染症対策サーベイランス事業 (JANIS) の強化**
- **薬剤耐性に関する包括的なシンクタンク機能を担う組織の整備**
 - **薬剤耐性感染制御研究センター (仮称) を国立感染症研究所に設立**

役割

- ナショナル・アクション・プランにおける役割の実行
 - NESIDの強化、JANISの強化
- 病院・自治体への耐性菌対策支援
- 薬剤耐性に関する国内外の実態調査
- 耐性メカニズムの研究
- 薬剤耐性対策に資する新技術開発
- 薬剤耐性に関してのシンクタンクとしての情報発信
- 市場で流通している抗生物質の品質検査

薬剤耐性研究センター(2017年4月1日新設)

2018年 第8室増設

第1室(抗生物質・分子疫学研究室)

薬剤耐性菌の薬剤耐性に関する研究
薬剤耐性菌行政検査
地方衛生研究所等薬剤耐性検査の支援
病原体サーベイランス
レファレンス業務
抗生物質品質管理

第2室(院内感染・統計研究室)

薬剤耐性菌サーベイランス
院内感染対策サーベイランス(JANIS)の運営
JANIS データ集計、解析、公開
アジア途上国への海外版JANIS (ASIARS-Net)の普及

第3室(ワンヘルス研究室)

薬剤耐性病原体の総合的な調査研究
医療、食品、環境など幅広い分野でワンヘルス(One Health)アプローチを通して調査研究(ワンヘルス・サーベイランス)
レファレンス業務
薬剤耐性菌バンクの運営

センター長(1名)

センターの統括、薬剤耐性菌に関する情報集約、分析、ならびに社会、行政、臨床研究機関、臨床現場、WHO等へ情報発信、政策提言



第4室(疫学研究室)

薬剤耐性菌の感染症の流行・集団発生時の疫学調査
感染症流行の制御

第5室(市中感染症研究室)

市中感染症を起こす薬剤耐性菌に関する研究
食中毒、ハンセン病等抗酸菌感染症、急性呼吸器感染症などの市中感染症に関係する細菌薬剤耐性の研究
レファレンス業務
薬剤耐性菌バンクの運営

第8室(薬剤耐性真菌室)

薬剤耐性真菌の疫学解析及び研究
薬剤耐性真菌の検出法の標準化及びラボネットワーク構築
各検査室への技術支援及びリファレンス業務、医療機関等からの専門的な相談への対応

第7室(ゲノム疫学研究室)

薬剤耐性病原体の分子疫学的調査研究
レファレンス業務
薬剤耐性菌バンクの運営

第6室(寄生虫・媒介動物研究室)

寄生虫の薬剤耐性、衛生昆虫の殺虫剤耐性の実態調査ならびに耐性メカニズム研究

NESIDの強化

地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査体制整備

	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

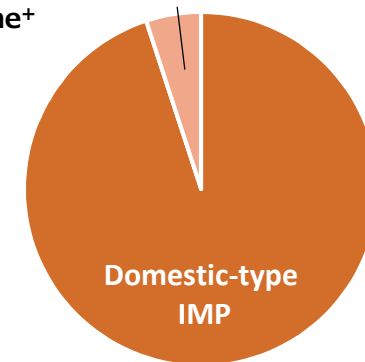
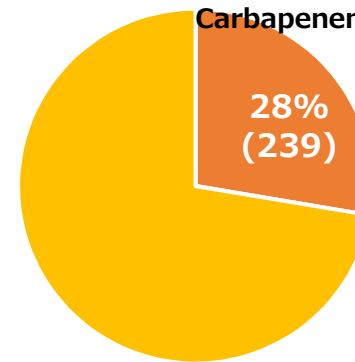
CRE感染症病原体サーベイランス

CRE Infection notifiable

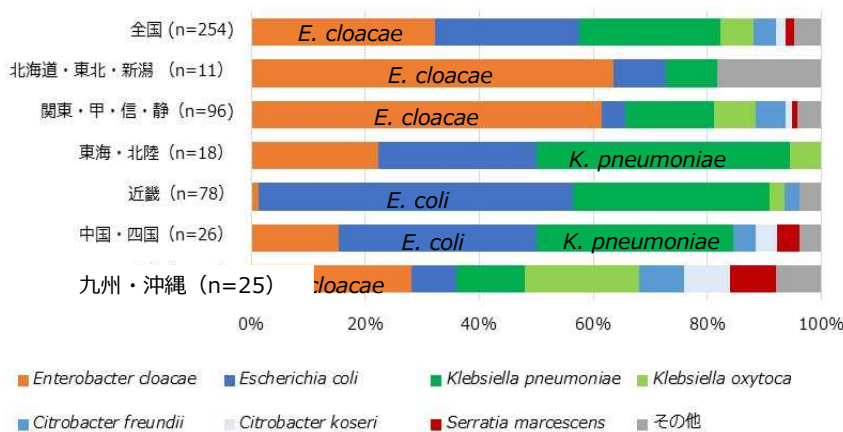
	No. of reported case	No. of tested isolate
2017	1660	865
2018	2289	1684

Reported 865 cases
(865 isolates)

Carbapenemase+ 239
Imported-type
NDM, KPC, OXA-48



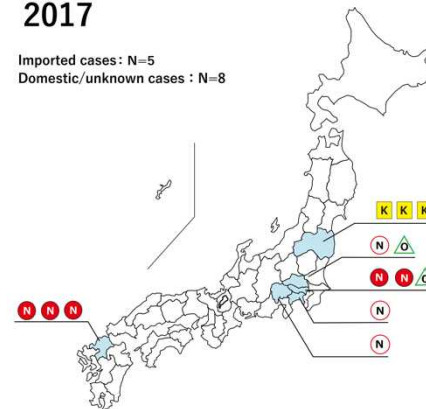
Species prevalence of IMP-type CRE



Uprise of Imported type CPE infection

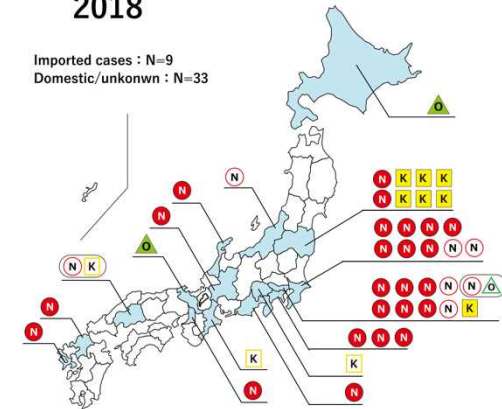
2017

Imported cases: N=5
Domestic/unknown cases: N=8



2018

Imported cases: N=9
Domestic/unknown: N=33



● NDM type domestic/unknown N NDM type imported
● KPC type domestic/unknown K KPC type imported
● OXA-48 type domestic/unknown O OXA-48 type imported
○ Isolate with multiple carbapenemase genes

地方衛生研究所向け技術研修（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)

	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

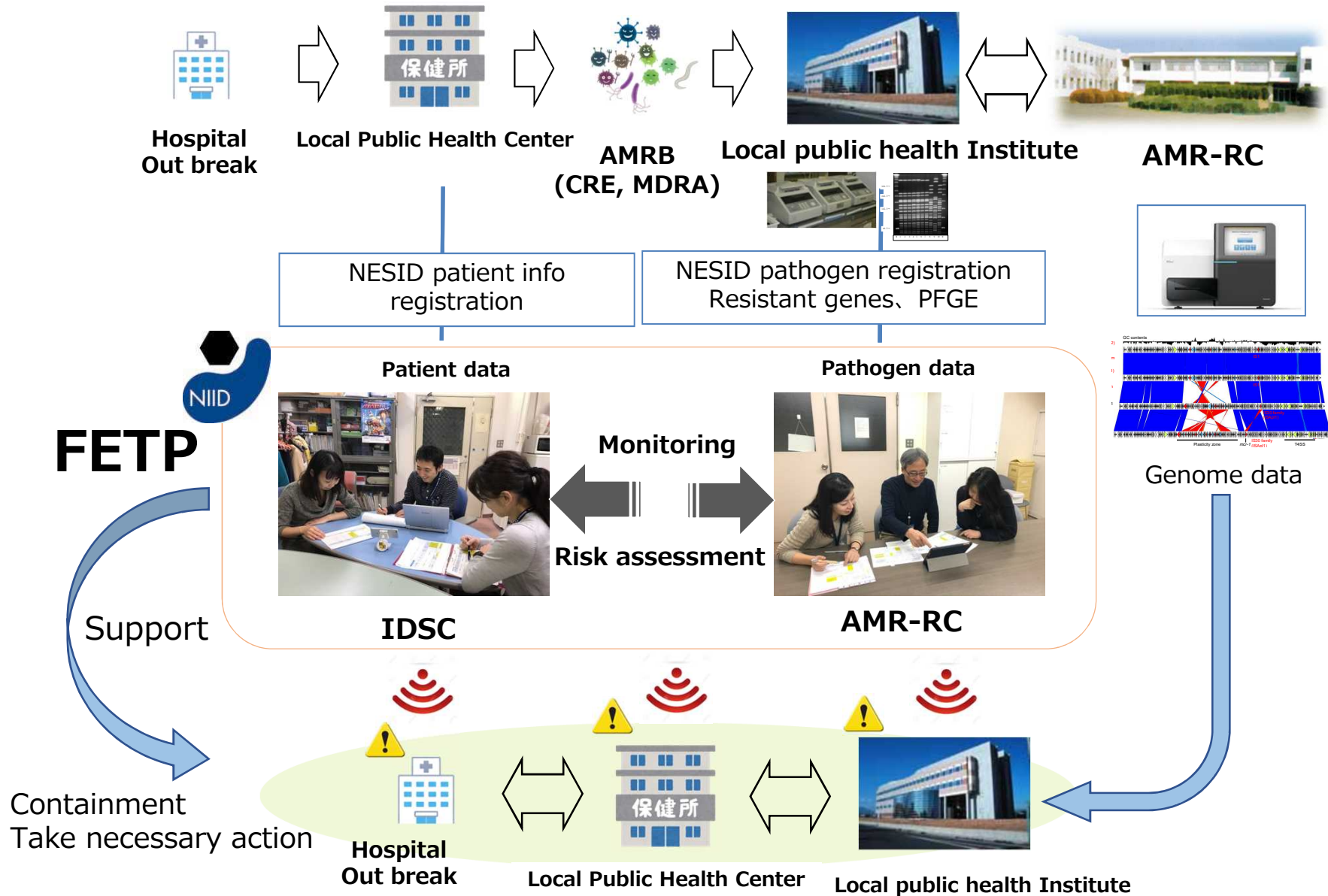
*11月-12月頃 PCR用陽性コントロールDNA、研修資料の配布



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

NESID病原体・患者情報を用いたリスク評価

2018/10/30-



NESID病原体・患者情報を用いたリスク評価

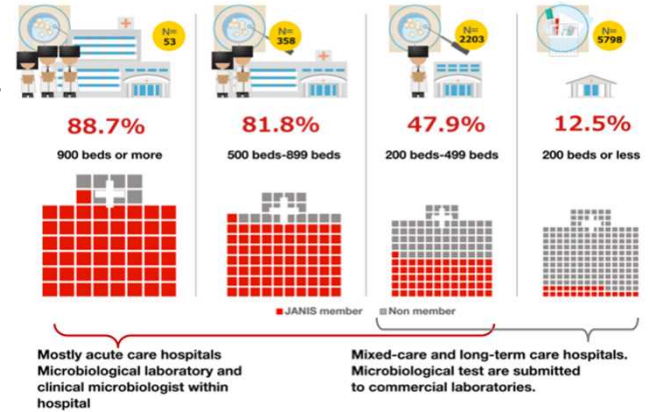
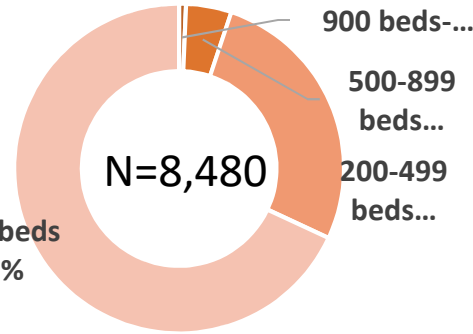
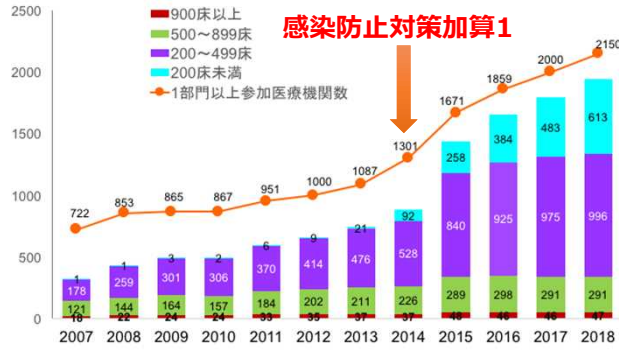
リスク評価した事例数と自治体へ情報確認を行った数(2019/4/1～2019/07/31)

		IDSC	AMR-RC	計
会議実施回数				15
リスク評価事例提示数		30	12	42
提示数に占める割合		71%	29%	
情報源	感染症発生動向調査(IBS)	29	5	34
	リスク評価事例提示数に占める割合	97%	42%	
	メディア、医療機関、保健所または地方衛生研究所からの情報(EBS)	1	7	8
	リスク評価事例提示数に占める割合	3%	58%	
アクション	自治体に確認を実施	16	5	21
	リスク評価事例提示数に占める割合	53%	42%	
	経過観察・情報共有	14	7	21
	リスク評価事例提示数に占める割合	47%	58%	
実地疫学調査実施				1

JANISの強化

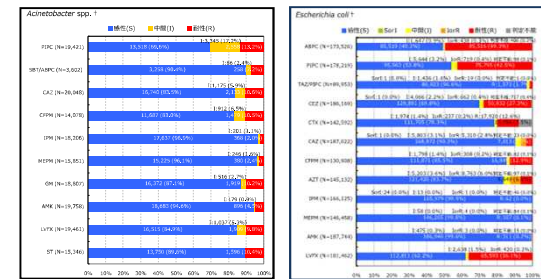
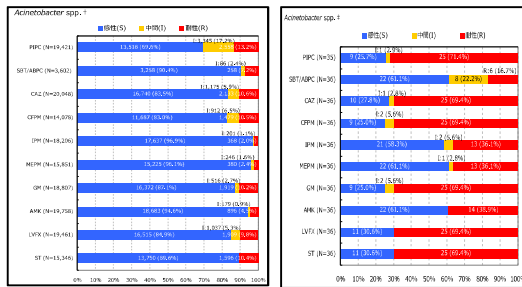


JANIS 参加医療施設の増加



Feedback Report

National AMR reports



Laboratory MIC data

Data Registry & Feedback Report

約8,000,000 samples from 2,120 hospitals
約5,700,000 isolates



病床数別・外来での耐性率の比較

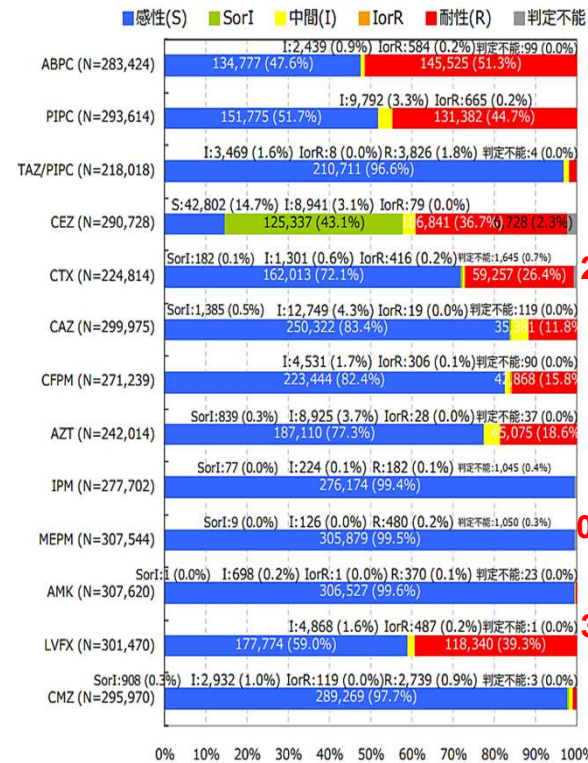
入院

外来

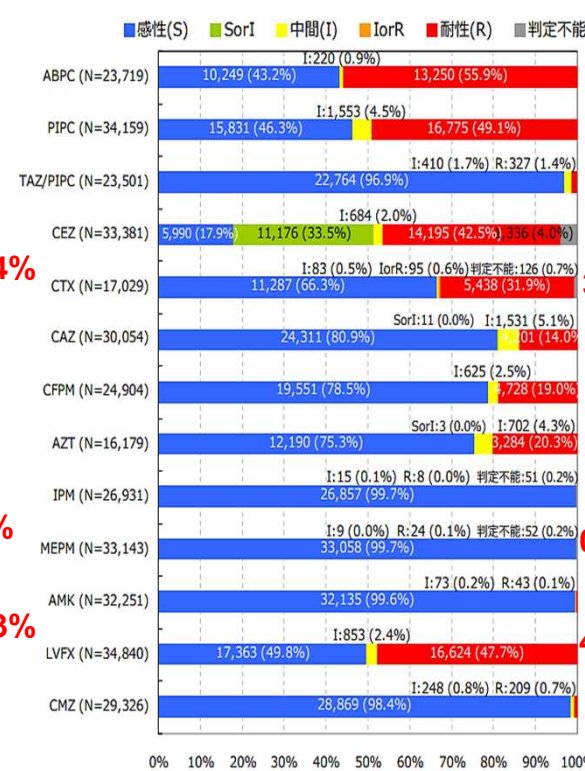
200床以上

200床未満

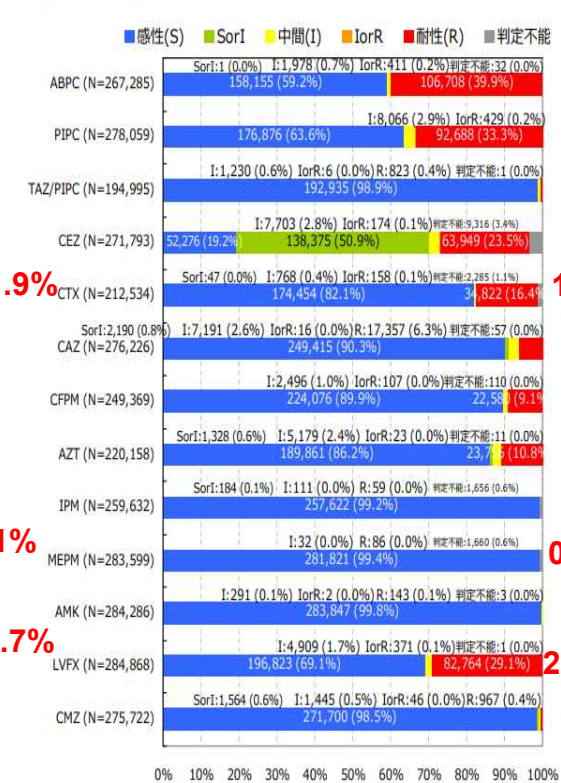
Escherichia coli †



Escherichia coli †



Escherichia coli †



1,312医療機関

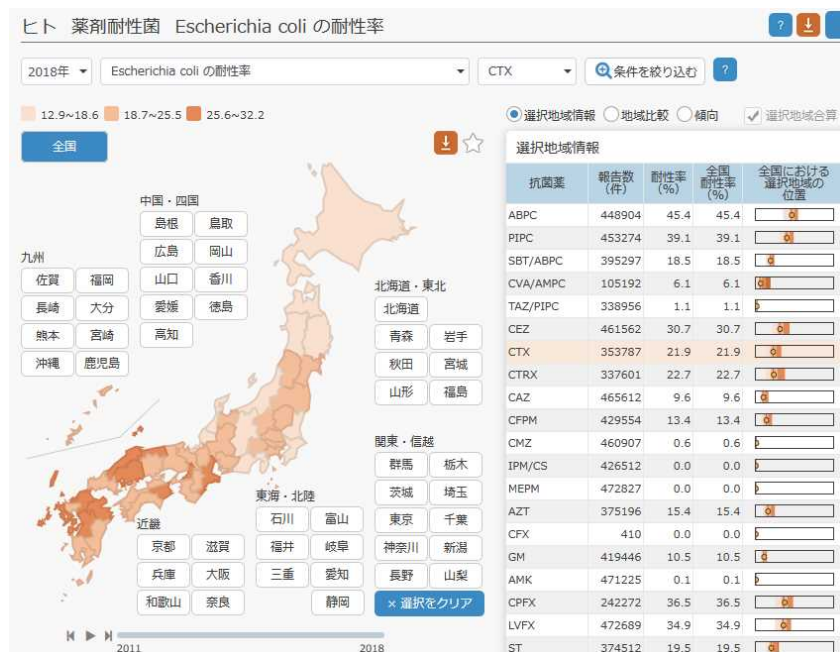
483医療機関

1,820医療機関

国立国際医療研究センターのシステムとの連携

J-SIPHE

- 画面上のマウス操作だけで、JANISの還元情報CSVをJANISサーバーから直接ダウンロードできる機能
- ワンヘルスプラットフォーム
 - 2011~17年のJANISデータをWHO GLASS方式で層別集計



追加条件

年齢 0歳 1~14歳 15~64歳 65歳以上

検体 喀痰 尿 血液 髄液

院内・院外 院内 院外

病床数 200床未満 200-499床 500床以上

設定する

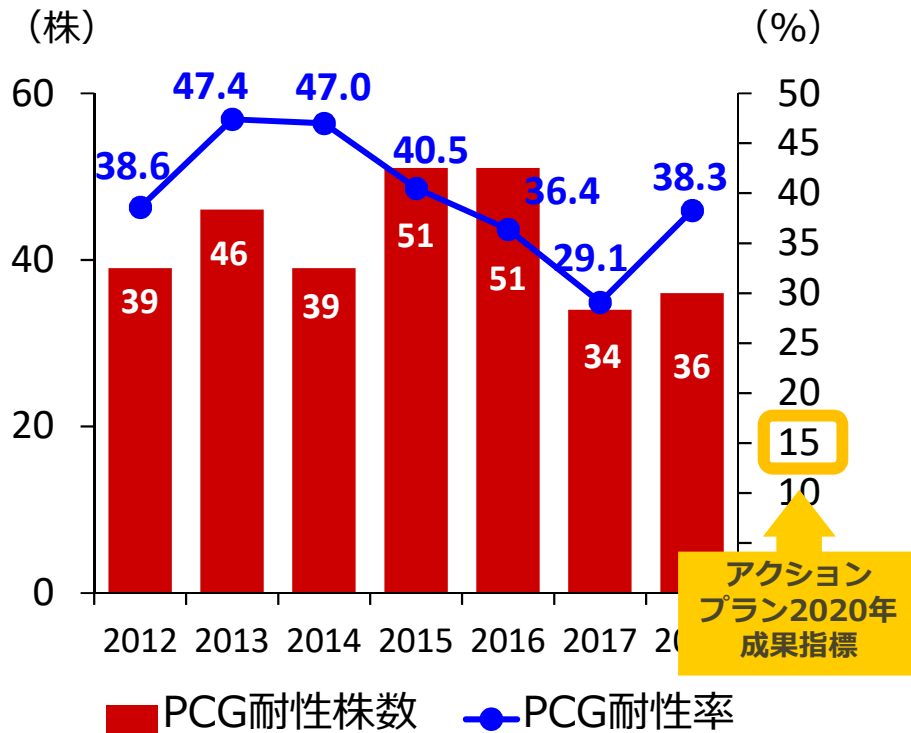
NAPの成果指標とJANIS dataの比較

	2015年	2020年目標値	2018年
肺炎球菌のペニシリン非感性率、髄液検体	40.5	15%以下	38.3
肺炎球菌のペニシリン非感性率、髄液検体以外	2.7	15%以下	2.2
大腸菌のフルオロキノロン耐性率	38.0	25%以下	40.9
黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率	48.5	20%以下	47.5
緑膿菌のカルバペネム耐性率 (イミペネム)	18.8	10%以下	16.2
緑膿菌のカルバペネム耐性率 (メロペネム)	13.1	10%以下	10.9
大腸菌のカルバペネム耐性率 (イミペネム)	0.1	0.2%以下 (同水準)	0.1
大腸菌のカルバペネム耐性率 (メロペネム)	0.2	0.2%以下 (同水準)	0.1
肺炎桿菌のカルバペネム耐性率 (イミペネム)	0.3	0.2%以下 (同水準)	0.3
肺炎桿菌のカルバペネム耐性率 (メロペネム)	0.6	0.2%以下 (同水準)	0.5

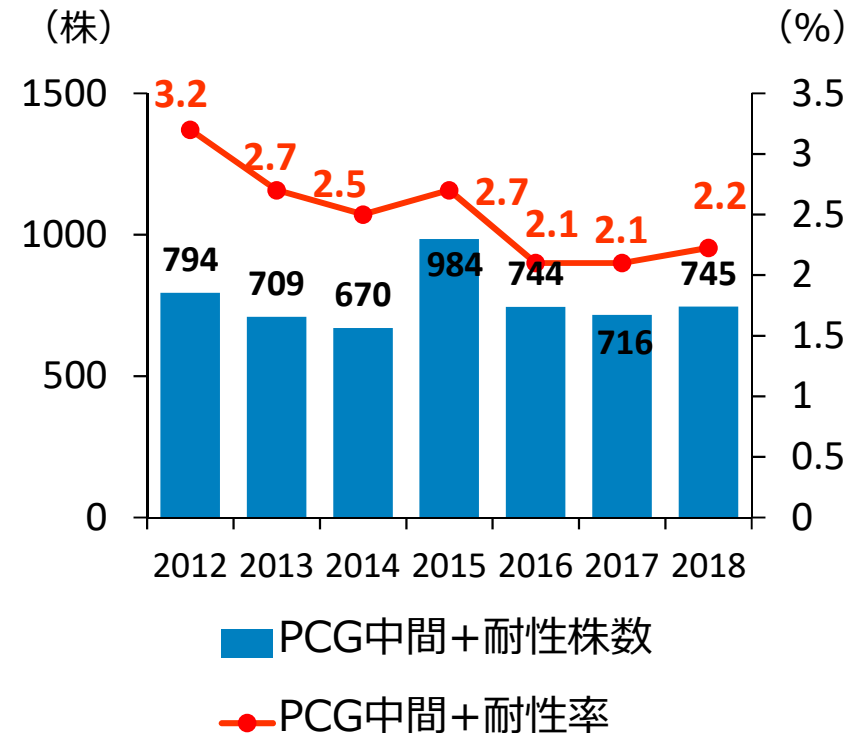
肺炎球菌の非感性率

PRSP : ペニシリン耐性肺炎球菌

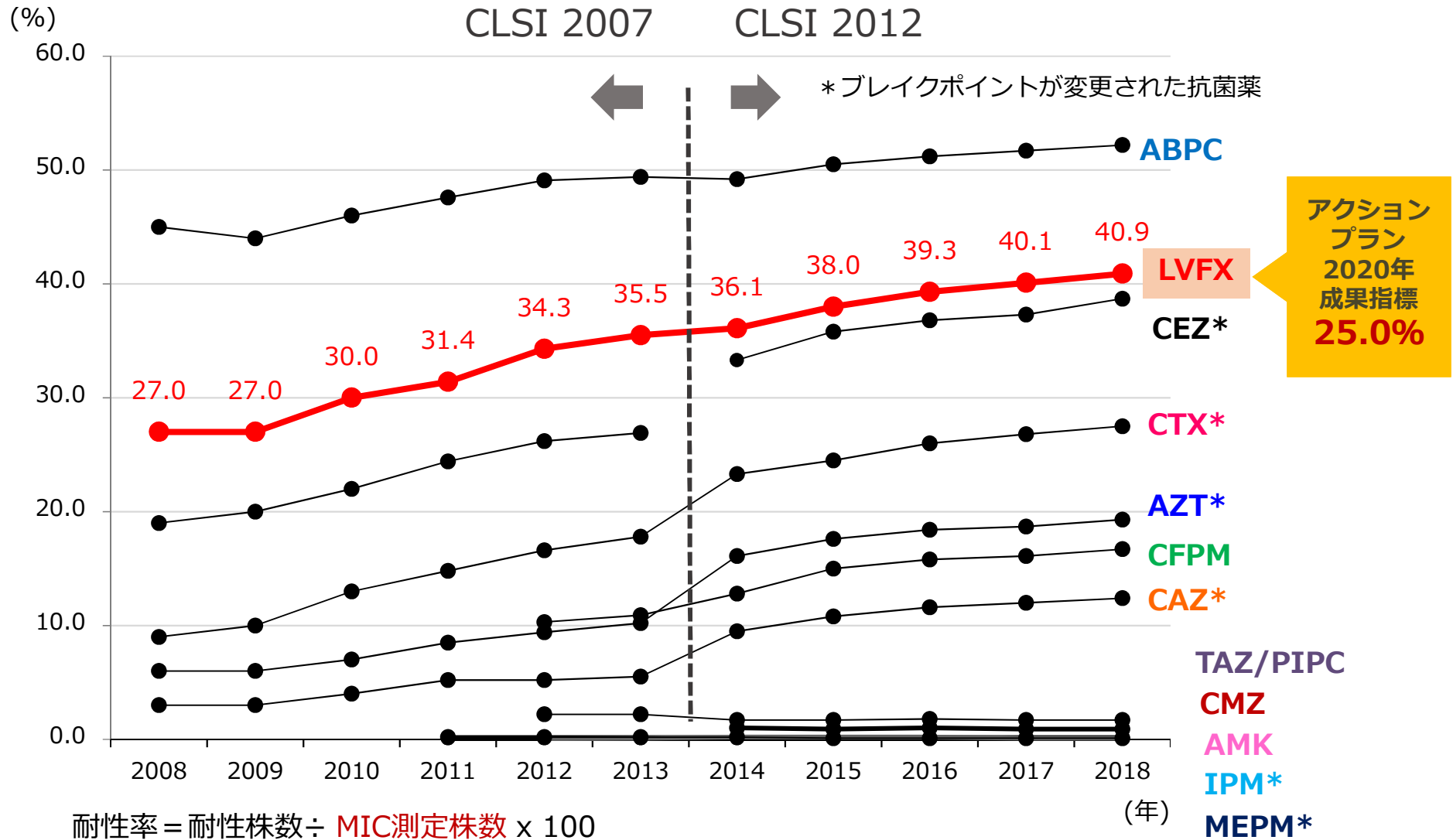
髄液分離のPRSP
CLSIで耐性 $\geq 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$



髄液以外の検体分離のPRSP
CLSIで中間+耐性 $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$



大腸菌のフルオロキノロン耐性率

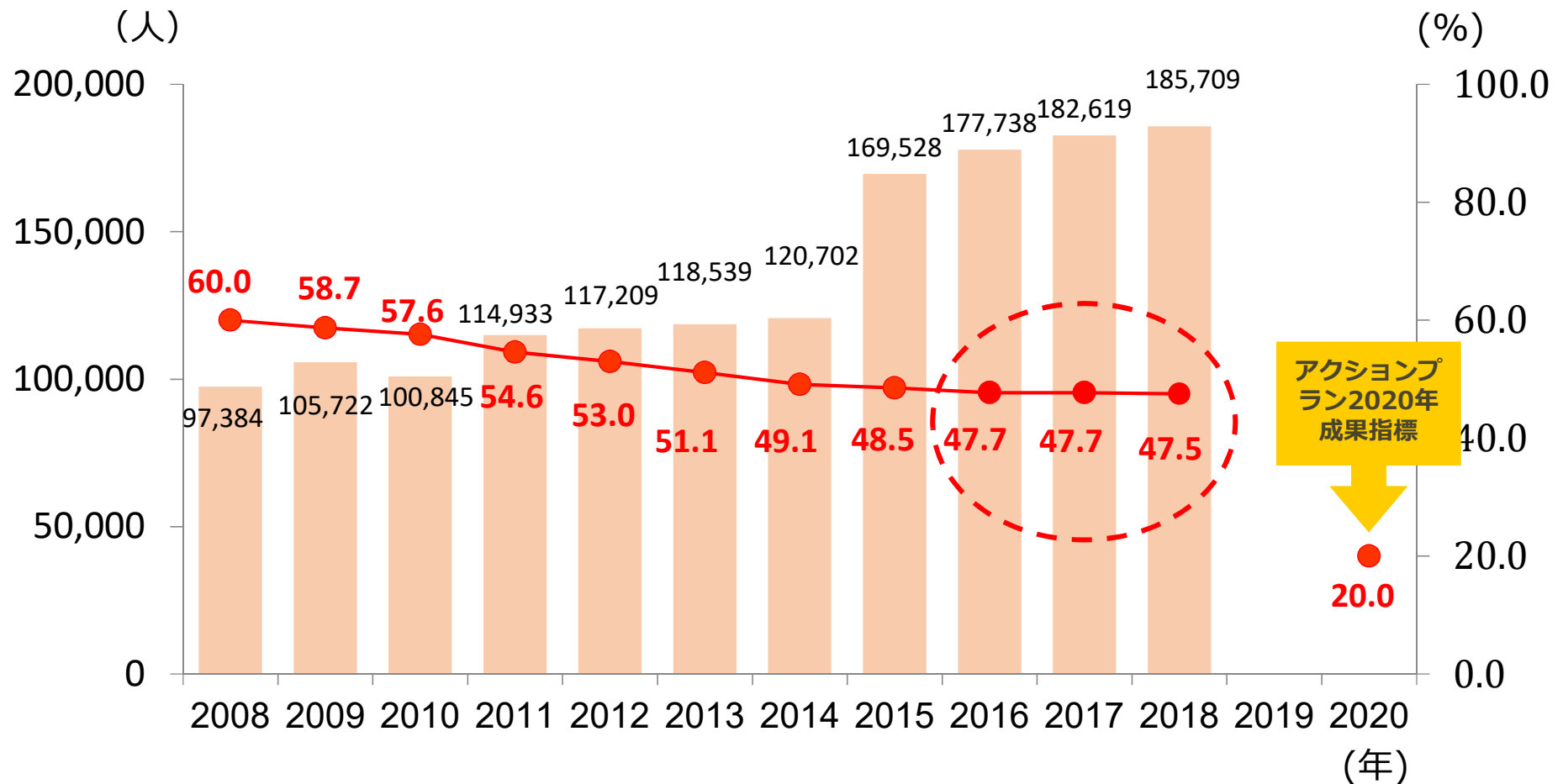


黄色ブドウ球菌のメチシリン耐性率

MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

■ MRSA分離患者数

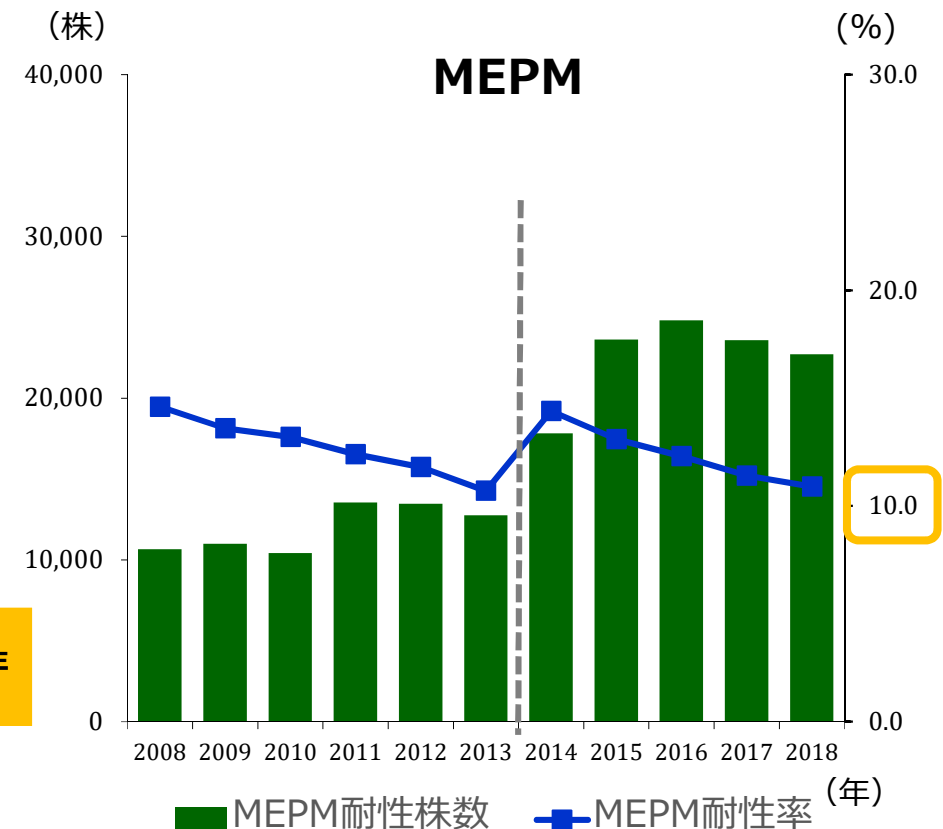
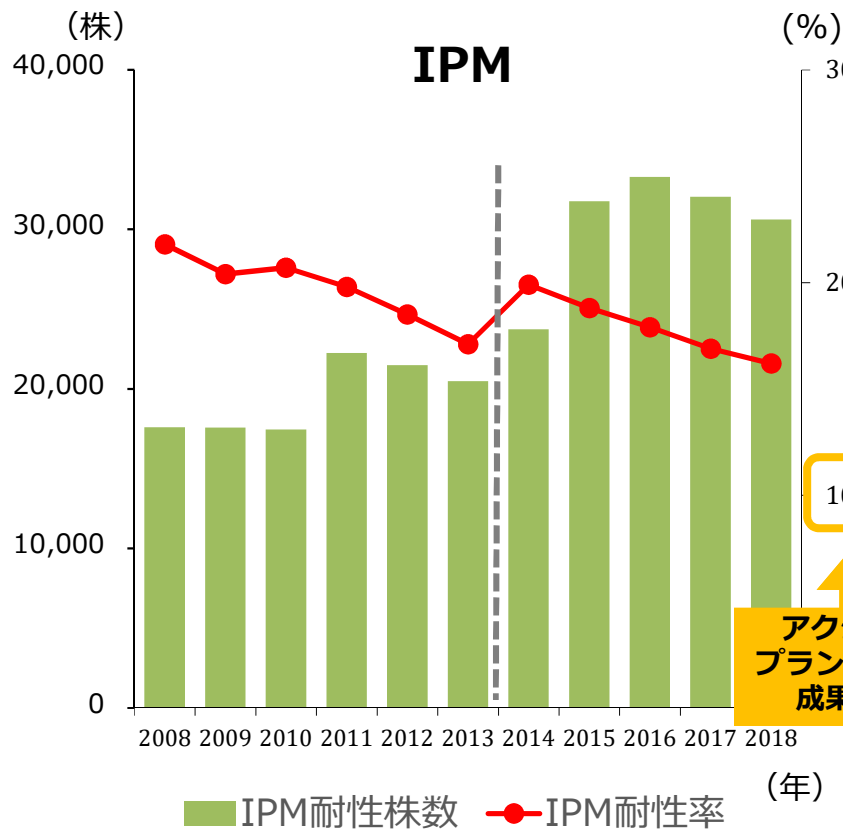
● 分離割合 (MRSA分離患者数 ÷ *S. aureus* 分離患者数 × 100)



緑膿菌のカルバペネム耐性率

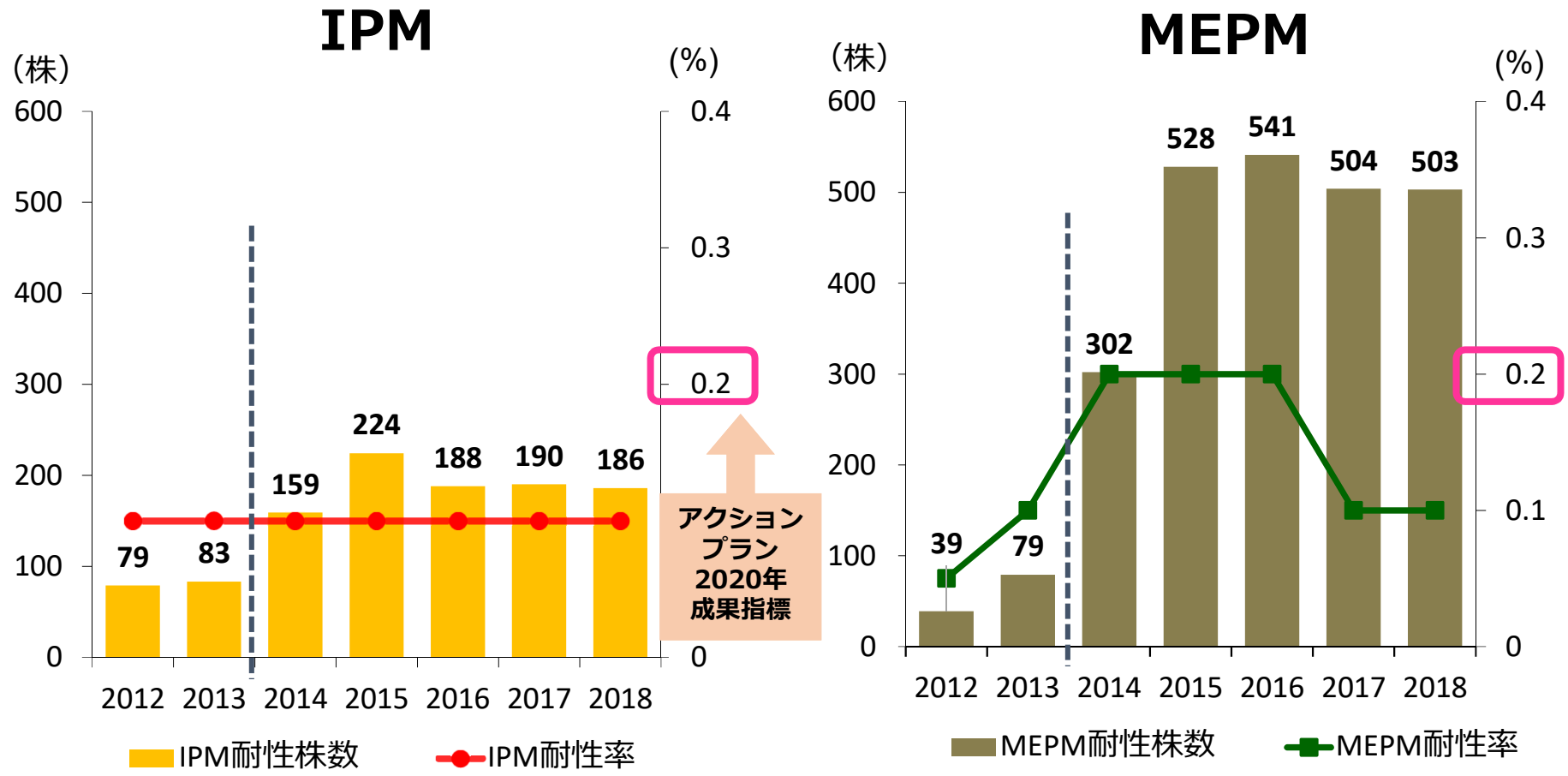
~2013年
 判定基準：CLSI 2007
 IPM \geq 16 μ g/mL
 MEPM \geq 16 μ g/mL

2014年～
 判定基準：CLSI 2012
 IPM \geq 8 μ g/mL
 MEPM \geq 8 μ g/mL



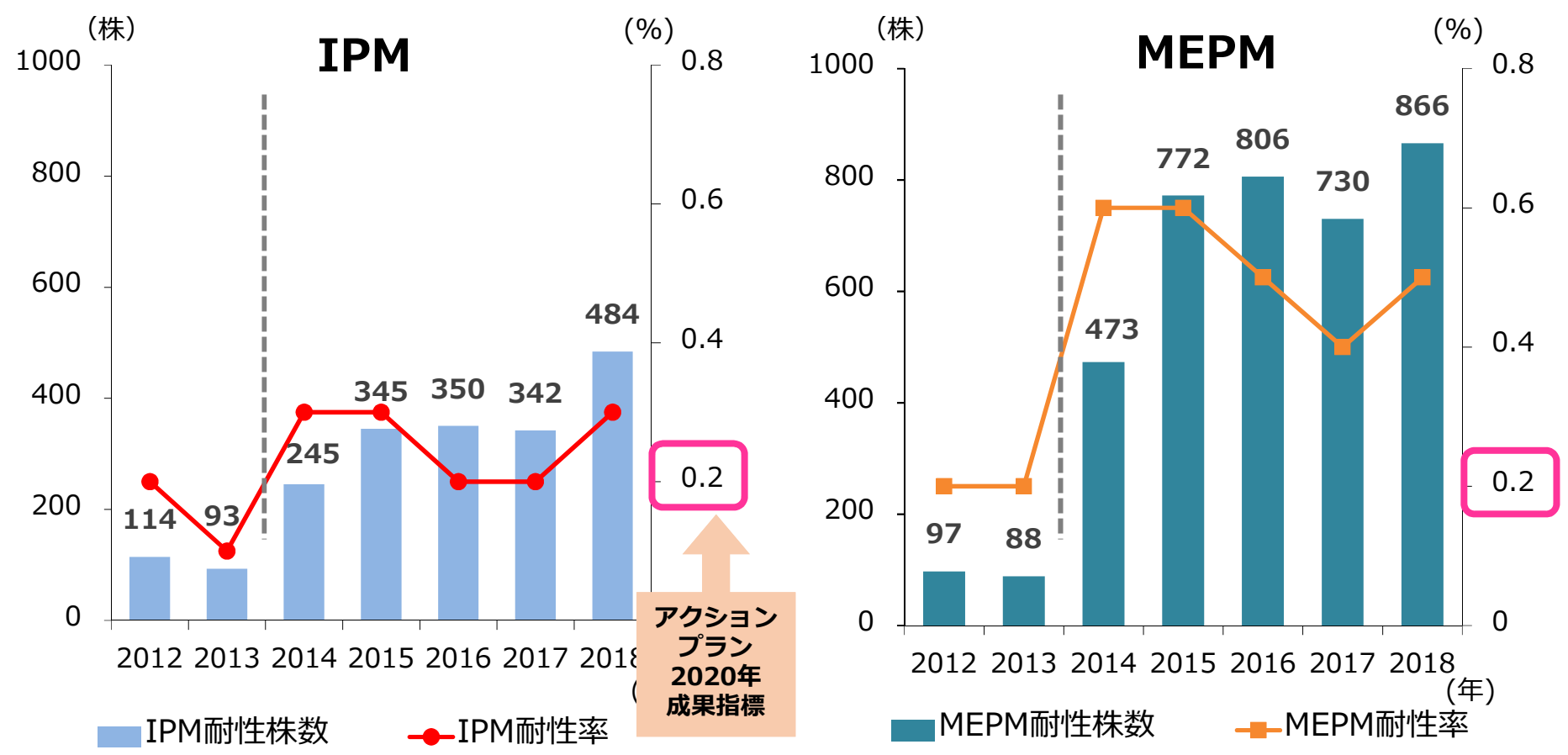
大腸菌のカルバペネム耐性率

~2013年 判定基準：CLSI 2007 IPM耐性 $\geq 16\mu\text{g/mL}$ MEPM耐性 $\geq 16\mu\text{g/mL}$	2014年～ 判定基準：CLSI 2012 IPM耐性 $\geq 4\mu\text{g/mL}$ MEPM耐性 $\geq 4\mu\text{g/mL}$
---	---



肺炎桿菌のカルバペネム耐性率

~2013年 判定基準：CLSI 2007 IPM耐性 $\geq 16\mu\text{g/mL}$ MEPM耐性 $\geq 16\mu\text{g/mL}$	2014年～ 判定基準：CLSI 2012 IPM耐性 $\geq 4\mu\text{g/mL}$ MEPM耐性 $\geq 4\mu\text{g/mL}$
---	---



**JANISと連携した
AMR病原体サーベイランス
(JARBS)**

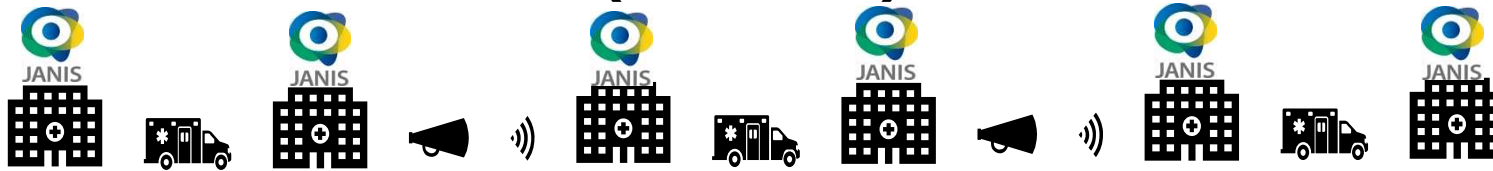
Pathogen surveillance linked to JANIS



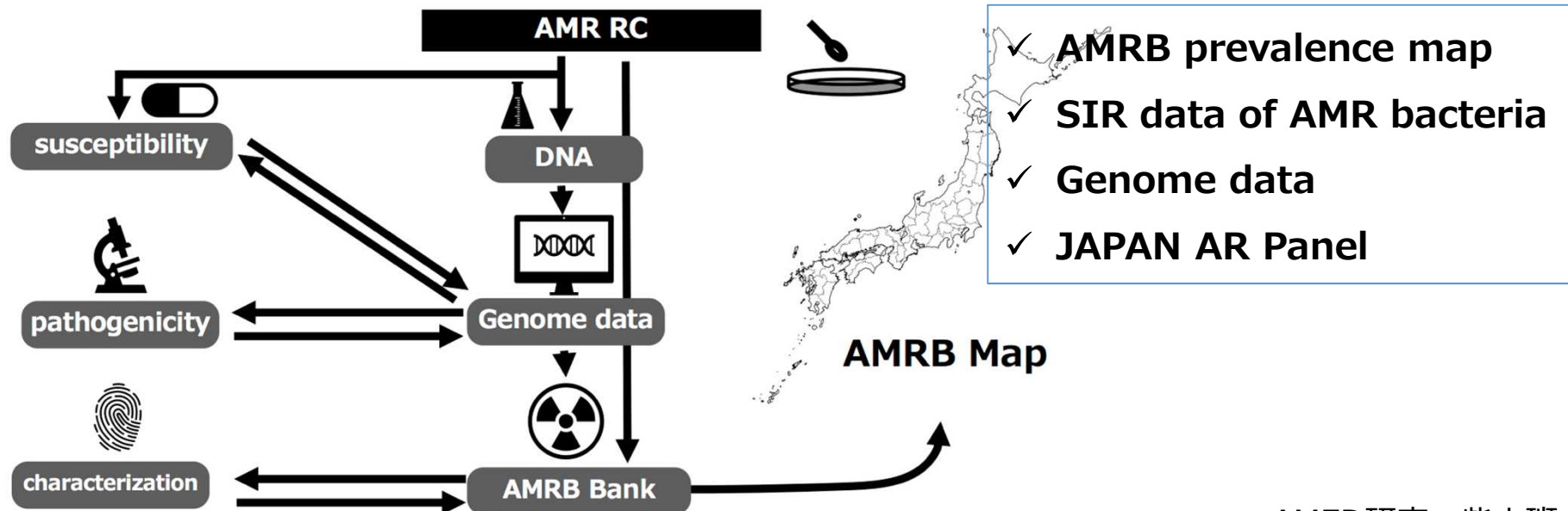
Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance



(JARBS)



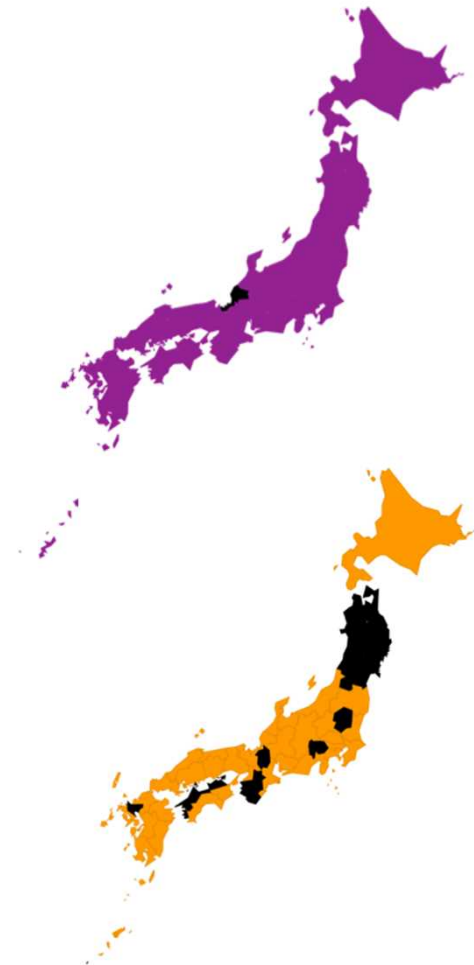
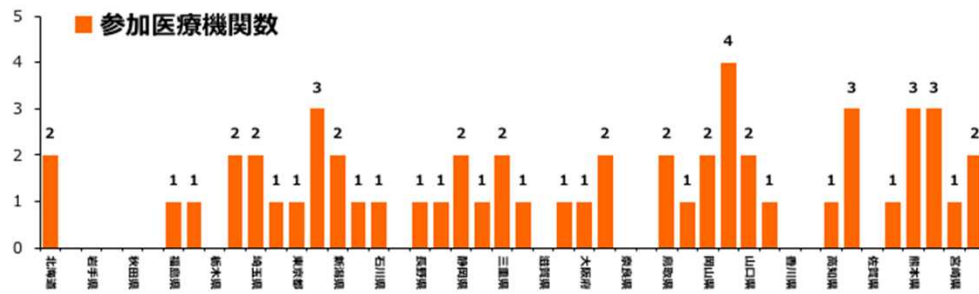
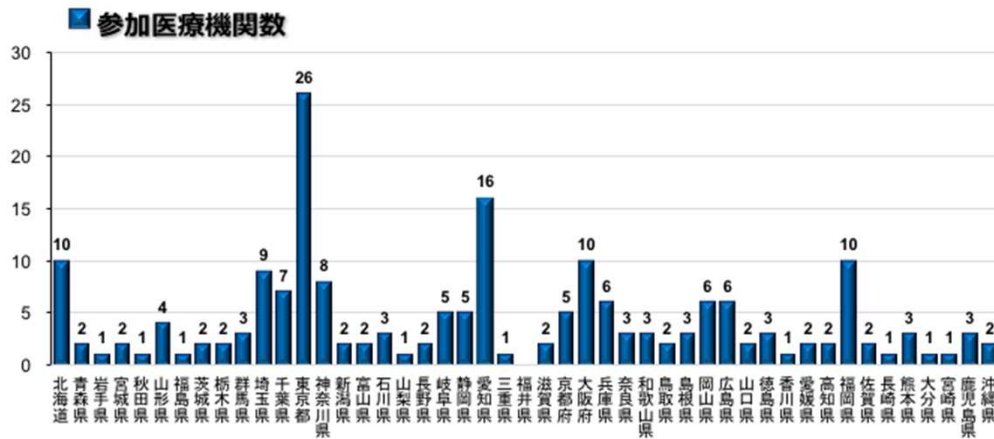
ESBL CRE VRE Acinetobacter P. aeruginosa S. aureus



都道府県別JARBS参加医療機関数

2019/10/7現在

- JARBS-GNR 194施設
- JARBS-SA 55施設
- 院内分離株20,000株、外来分離株約10,000株を予想 = 合計30,000株



**ワンヘルス・AMRサーベイランス
三輪車プロジェクト
WHO/FAO/OIE**

“The Tricycle Project” 三輪車プロジェクト



大腸菌を用いたワンヘルスAMRサーベイランス

GLASSに収載予定 (2020)



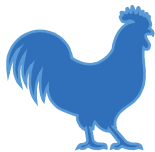
ヒト

菌血症由来ESBL産生*E. coli*

JARBS 2019で分離されるESBL (+,-) *E. coli* を測定予定

妊婦直腸スワブ ESBL (+,-) *E. coli* を測定予定

協力予定施設：宮崎大学、奈良県立大学、岩手医科大学、長崎大学、愛知学院大学、東邦大学



食品

食鳥盲腸由来のESBL (+,-) *E. coli*

協力予定施設：動物医薬品検査所



環境

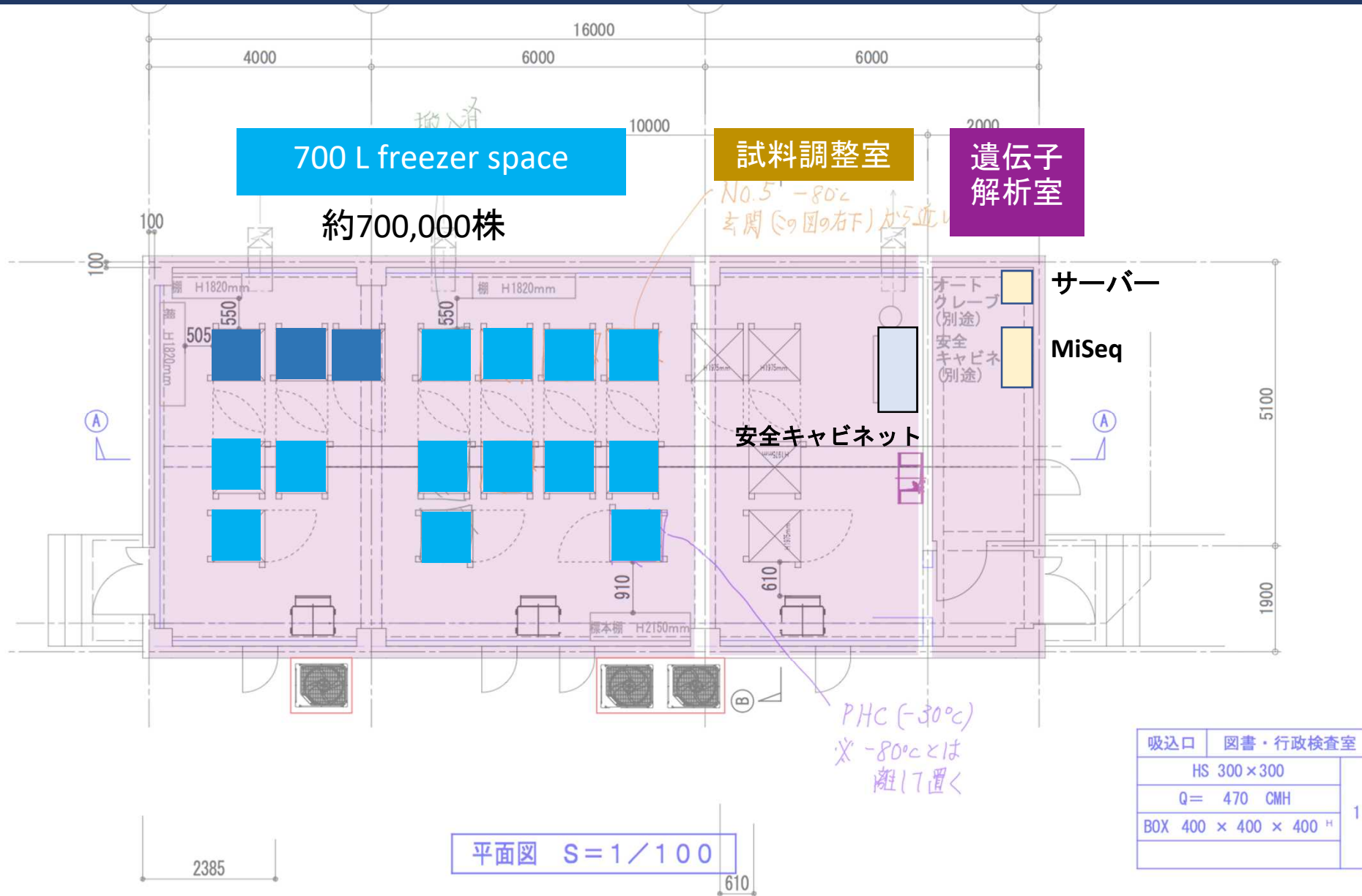
河川及び下水中のESBL (+,-) *E. coli*

広島市下水でPilot実験施行中

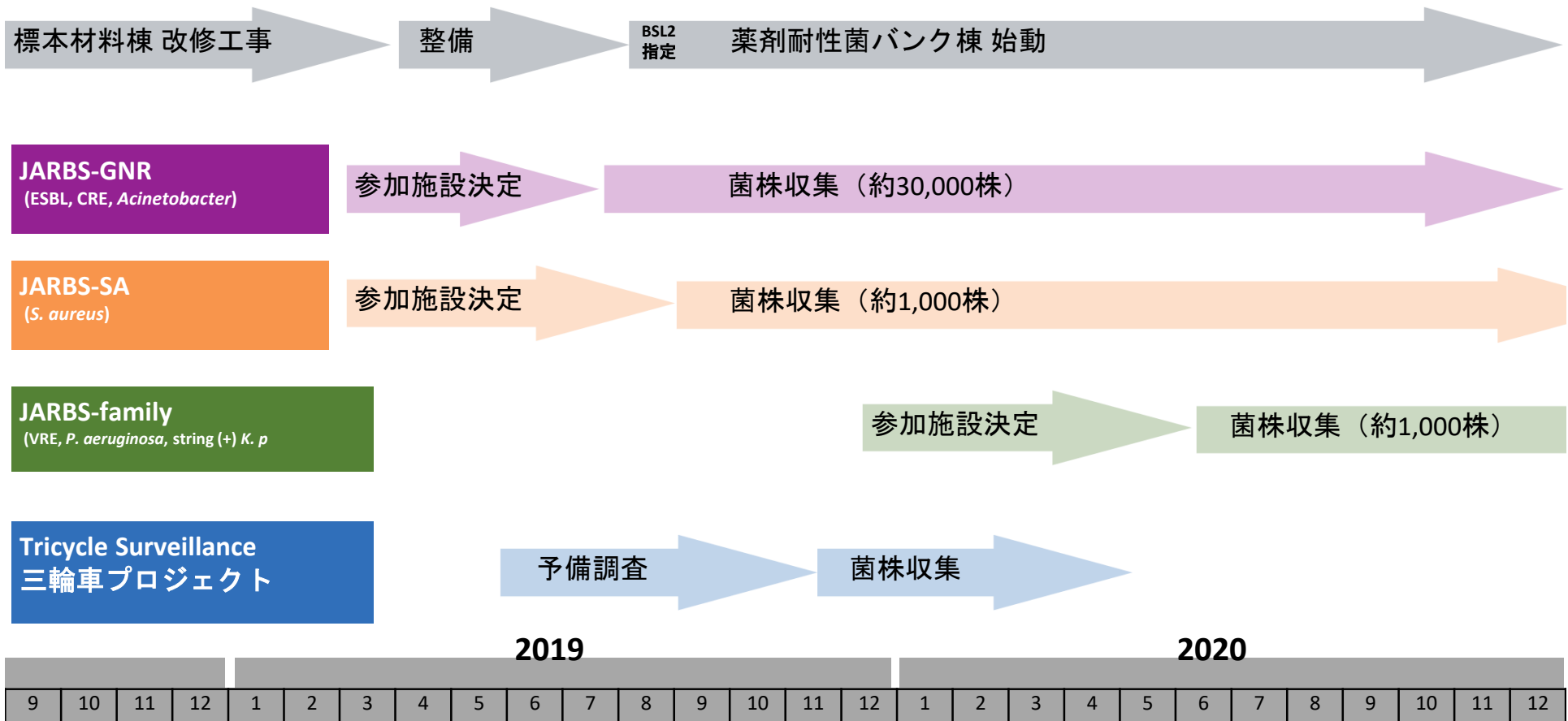
協力予定施設：北海道大学、信州大学、大阪健康安全基盤研究所、広島市保健所、熊本市保健所、国立研究開発法人 土木研究所

薬剤耐性菌バンク

薬剤耐性菌バンク棟



薬剤耐性菌バンク始動・菌株収集スケジュール



菌株受け入れ



US CDC & FDA AR Panel just arrived

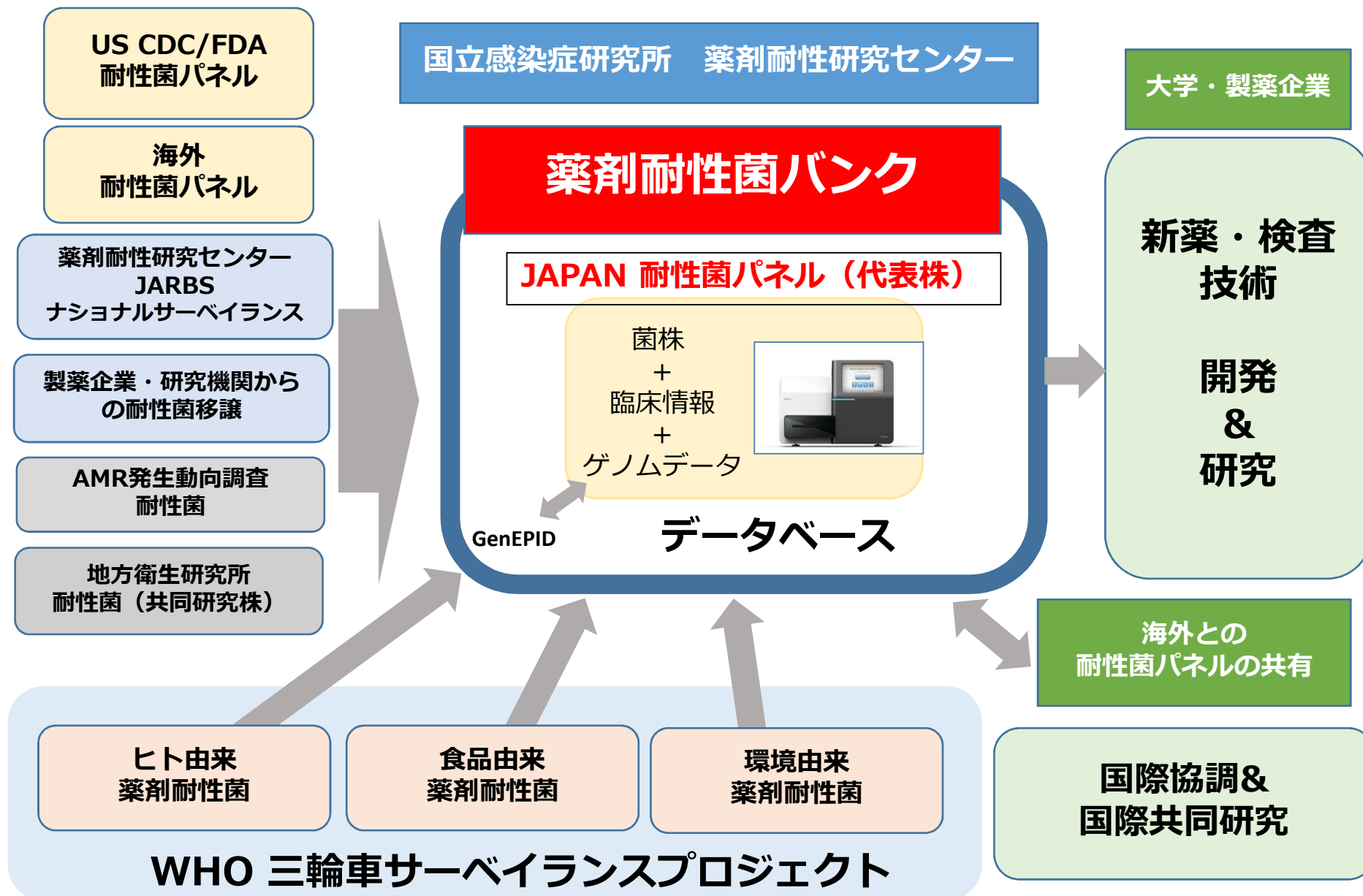
April 26, 2019



ARISOLATEBANK 

1. Gram Negative Carbapenemase Detection Panel (80 strains)
2. Enterobacteriaceae Carbapenemase Diversity Panel (53 strains)
3. *Pseudomonas aeruginosa* (55 strains)
4. *Acinetobacter baumannii* Panel (41 strains)
5. Ceftolozane/tazobactam Panel (30 strains)
6. Ceftazidime/avibactam (30 strains)
7. Imipenem/relebactam Panel (28 strains)
8. *Candida auris*

薬剤耐性菌バンクの始動



国際貢献

JANIS海外展開

Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS): From a national AMR surveillance system to an international collaboration

ASIARS-Net: Asian Antimicrobial Resistance Surveillance Network

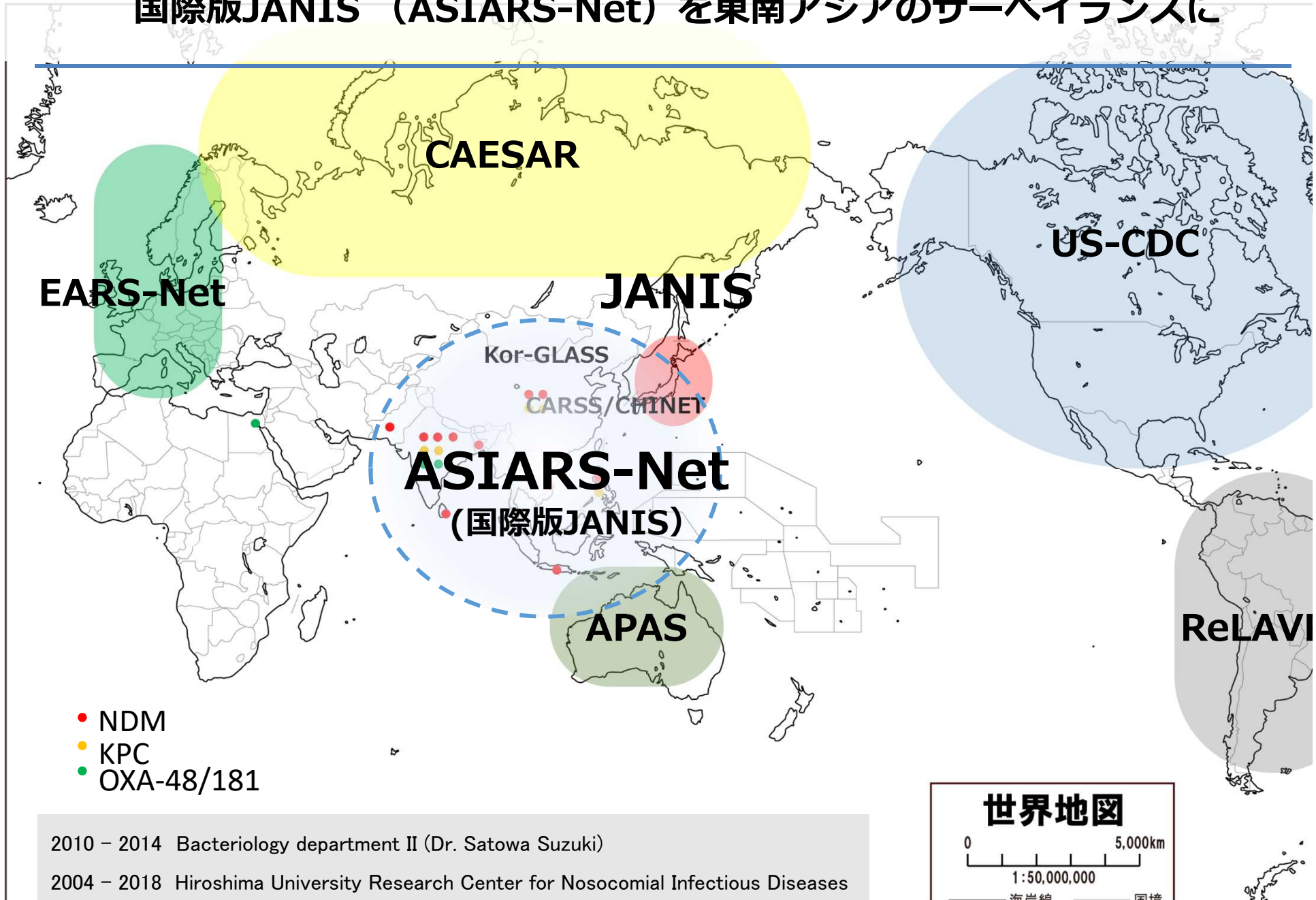


A prerequisite for building a national antimicrobial resistance (AMR) surveillance is establishing an information technology (IT) system; this remains a challenge in many countries. Japan has used an IT-based AMR surveillance system called JANIS for over 10 years. The JANIS team has collaborated with other institutions and IT system developers, including the WHONET production team, to develop an open source international IT system for AMR surveillance that can be accessed for free, in accordance with Japan's National Action Plan on AMR. It is hoped that a JANIS-based international IT system will be useful for AMR surveillance in limited countries.

Review in “AMR control 2019”

<http://resistancecontrol.info/wp-content/uploads/2019/05/Yahara.pdf>

国際版JANIS (ASIARS-Net) を東南アジアのサーベイランスに



- NDM
- KPC
- OXA-48/181

2010 - 2014 Bacteriology department II (Dr. Satowa Suzuki)

2004 - 2018 Hiroshima University Research Center for Nosocomial Infectious Diseases



Implementation of surveillance system in South East Asia

International JANIS - ASIARS-Net

– Pilot study in progress in Thai, Vietnam & Mongolia –



Candidate countries to
deploy ASIARS-Net

各種AMR技術支援



ニューズレター No. 16

チョーライ病院向け病院運営・
管理能力向上支援プロジェクト



2019年11月

1. カウンターパート訪日研修(感染管理)の実施

感染管理・看護管理 黒須 一見

2019年8月25日から8月31日の日程で、国立感染症研究所(東京都東村山市)にてカウンターパート訪日研修が実施され、私も研修員に同行しました。

今回の訪日研修は、プロジェクト成果2-4の薬剤耐性菌遺伝子検査体制の整備に関するもので、①遺伝子検査の手法・解析・分析方法について学び、チョーライ病院での検査体制に役立てる、②日本の研究機関での検査・管理体制や現状を学び、今後の活動に役立てることを主要なテーマとして内容を構成したもので、参加したカウンターパートは、微生物科医師2名、検査技師1名の計3名でした。

今回の受託研修機関である国立感染症研究所薬剤耐性研究センターは、日本国の薬剤耐性(AMR)アクションプランの策定により、薬剤耐性に関する包括的なシンクタンク機能を担う組織として、2017年4月に研究所内に設置された部門です。日本全国の医療機関から薬剤耐性菌株を収集し解析するナショナルサーベイランス研究を行うなど、薬剤耐性に関する研究では日本の最高研究機関です。ここで4日間にわたり、講義や実習を研究者の方々より教授して頂きました。

特に実習においては、チョーライ病院で既実践しているDisk法、PCR法などの検査手法を遺伝子検査(Sequencer)を行う前段階としてどのように実践すべきか、また、その結果をどのように解釈するかという視点で体験することができ、有用であったという意見がありました。また、訪日前に送付したチョーライ病院での薬剤耐性株を用いて実習を行い、詳細な検査結果を確認することもできました。



遺伝子検査の解析についての講義



実習の様子



JICA本部での閉講式

研修員には、渡航3か月前より事前調整やオリエンテーションを実施しました。さらに、国立感染症研究所薬剤耐性研究センターの全面的なサポートにより、高度な検査手法や講義を受けることができ、多くの学習成果がありました。

今後も成果達成に向けて、専門家として引き続きサポートしていきたいと思っております。

独立行政法人 国際協力機構 (JICA)

チョーライ病院向け病院運営・管理能力向上支援プロジェクト

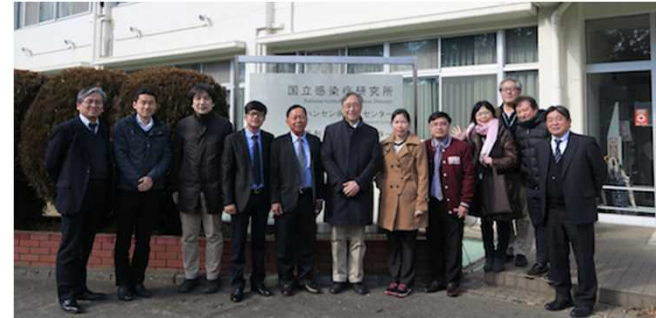
事務所: 10F, Block D, Cho Ray Hospital, 201B Nguyen Chi Thanh, District 5, Ho Chi Minh City, Viet Nam

Tel: 028 3620 5032 (直通) E-mail: chorayjica@gmail.com

ホームページ: <https://www.jica.go.jp/project/vietnam/044/>



カンボジア臨床検査技師AMR研修 (日本臨床衛生検査技師会)



チョーライ病院向け病院経営・管理能力向上支援プロジェクト (JICA)



ガーナ野口研究所職員AMR研修 (SATREPS)



日本薬局方抗生物質標準品の製造・交付

日局抗生物質標準品（120品目）の製造・交付

2018年度ロット更新 4品目

ホスホマイシンフェネチルアンモニウム標準品、
セフテラムピボキシルメシチレンスルホン酸塩標準品、
セフィキシム標準品
セフメノキシム塩酸塩標準品

2019年度ロット更新（10月現在）5品目

クリンダマイシンリン酸エステル標準品
クロラムフェニコール標準品
セフトジジムひよじゅん品
ペプロマイシン硫酸塩
セフォゾプラン塩酸塩標準品

RS財団への移管品目

製薬会社の標準品入手を円滑にするため
交付本数の多い品目についてはRS財団へ移管

2019年6月 17局第2追補より	感染研における月あたり 交付本数*
アンピシリン標準品	2.9
アジスロマイシン標準品	4.1
メロペネム標準品	3.5
セファゾリン標準品	2.9
セフメタゾール標準品	1.9
フラジオマイシン硫酸塩標準品	4.7

* 在庫の急激な枯渇を防ぐため1社1工場2本/月までと制限

改正18局に向けて約10品目の移管を検討中

国際共同研究参加

2018年

- WHO 第3次エリスロマイシン 国際標準品制定に関する国際共同研究
日本を含む13か国15施設が参加

2019年

- WHO 第3次アムホテリシンB 国際標準品制定に関する国際共同研究
日本を含む14か国16施設が参加

今後の取り組み

高齢者医療施設における耐性菌実態調査



今後の取り組み

- NESIDの強化 CRE, MDRA, VRE
- NESIDの強化 Risk assessment and countermeasure
- 次世代JANIS - Genome surveillance/Resistance gene/Pathogenicity
- ASIARS-Netの東南アジア展開
- WHO CC AMR - Surveillance system and promotion of international research for AMR
- AMR Bacterial Bankの利活用 – Data and Material Sharing
- Phage Bank
- 新規抗菌薬シーズ
- One Health Surveillance – Tricycle Surveillance
- AMR Think Tank Function