

国内の AMR に関する危機管理及びサーベイランスシステムの構築

エグゼクティブサマリー

- ・ 薬剤耐性菌や抗菌薬使用状況に関するサーベイランスは治療方針を決定する情報を提供し、抗菌薬不適切な使用を減らす可能性がある。
- ・ 日本では厚生労働省の院内感染対策サーベイランス（JANIS）と感染症発生動向調査（NESID）により院内感染症を監視しているが、診療所や介護福祉施設を含む病院以外のサーベイランスは不十分であり、また、JANIS と NESID の情報は繋がっていない。
- ・ 薬剤耐性菌感染症のアウトブレイクなどの感染症の危機管理は、各医療機関の人や情報などの資源に依存している。
- ・ 特にサーベイランスを実施していない施設では、AMR 関連サーベイランスシステムの導入・維持のために十分な予算が必要である。

緒言

薬剤耐性のサーベイランスにはハイリスク患者の特定、抗菌薬適正使用支援、アウトブレイクの検出が含まれる。サーベイランスは薬剤耐性のパターンを特定することを可能にする、抗菌薬の不必要な使用を制限する上で有用な情報である。

感染症サーベイランスは、データの収集→報告→分析→対応→評価のサイクル（サーベイランスループ）で行われる。これは単なる「情報収集」ではなく「感染症を探知する情報収集から、早期に何らかの対応を講じる一連のサイクル」という概念である¹。病院で薬剤耐性菌感染症発生が疑われた場合、検査室での迅速検査と感受性検査で薬剤耐性菌を特定することになる。次に厚生労働省の院内感染対策サーベイランス（JANIS）などのサーベイランスシステムにそのデータを報告し、分析後、情報公開をする²。これらの情報を医療従事者が活用することで抗菌薬適正使用支援の強化につながる。また、サーベイランスのデータを薬剤耐性指数（Drug Resistance Index）や Defined Daily Dose(DDD)* などの共通指数を使用することで各医療機関や他国との比較が可能となっている³。

危機管理とは政府や関係機関が薬剤耐性菌の発生に対処するための体系的なプロセスを指す。日本における危機管理体制について、院内アウトブレイク発生時は主に感染対策チーム（ICT）と抗菌薬適正使用支援チーム（AST）が担当し⁴、大規模アウトブレイク発生時は病院と保健所が連携を密にし、必要に応じて国の対策本部を設置することが規定されている。感染症アウトブレイク時の対応は「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）」で定められており、当該感S症の感染力や重症度に応じてその対応方針は異なる⁵。

* Defined Daily Dose (DDD) : 世界保健機関が定める医薬品の主な適応症に対する成人の1日仮想平均維持量

日本における問題点

現在、日本の AMR 関連の公的なサーベイランスとしては厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）と感染症発生動向調査（NESID）の 2 つがある。

2000 年に検査部門が設立された JANIS は、AMR サーベイランスのためのデータを各病院内の微生物検査室から収集している²。収集された微生物データを分析し、医療機関における主要な細菌又は薬剤耐性菌の分離状況を公開されている。また、都道府県別の情報を公開しており、地域間比較が可能である。しかしながら、JANIS は病院のみを対象としているため、原則として診療所や介護福祉施設のデータは収集されていない。2020 年 1 月現在、JANIS には 2,358 の医療機関が参加している⁶。また、厚生労働省は 2020 年度予算案として JANIS による AMR サーベイランスに 8,200 万円を充てる方針を示している⁷。

感染症発生動向調査（NESID）は 1999 年から施行された感染症法に基づいたサーベイランスを実施している。薬剤耐性菌感染症として 7 疾患が感染症法の五類感染症に分類されている。このうち、4 疾患（カルバペネム耐性腸内細菌科感染症、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、薬剤耐性アシネトバクター感染症）は全ての医師が、3 疾患（ペニシリン耐性肺炎球菌感染症、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症、薬剤耐性緑膿菌感染症）は約 500 の指定届出機関の管理者が届出を義務付けられている⁸。

JANIS や NESID は特定の薬剤耐性菌を対象としたサーベイランスを実施しているが、薬剤耐性結核菌、フルオロキノロン耐性サルモネラ菌、ST 合剤耐性赤痢菌などは対象外⁹となっているため、これらのサーベイランスの対象外である薬剤耐性菌によるアウトブレイク時に利用できる情報は限られる。さらに、JANIS と NESID の情報はリンクしておらず、抗菌薬の投与歴などの患者情報も含まれていない。したがって、薬剤耐性菌によるアウトブレイク発生時に迅速な対応をするためには、網羅的な耐性菌情報の収集やサーベイランスシステム間の統合、患者データとの連結が求められており、現状の体制で適切な対応は困難である。日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会の合同事業である三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでは呼吸器感染症、泌尿器感染症（尿道炎、単純性膀胱炎など）から分離された原因菌と抗菌薬の感受性を測定し、患者情報とともに、2006 年から経年的に収集している¹⁰。

さらにワンヘルスアプローチの観点では、農林水産省が実施する動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM : Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）と動物医薬品検査所（National Veterinary Assay Laboratory）が実施する食用動物における AMR サーベイランスも行なっている⁸。

厚生労働科学研究費補助事業として 2015 年に立ち上げられた抗菌薬使用動向調査システム（JACS）は信頼性の高い抗菌薬使用量データを作成するために、国内の抗菌薬使用量や感染状況を把握し、収集したデータをフィードバックすることで感染症管理に役立てることを目的としている。感染対策に関わる薬剤師によるオンラインデータ収集、卸業者からの販売データ等から AUD（Antimicrobial Used Density）や DOT（Day of Therapy）を算出して情報をフィードバックしている⁸。しかしながら、この事業は院内抗菌薬使用量を対象としているため、抗菌薬処方量の 90% を占める外来抗菌薬使用量を把握することはできない。

薬剤耐性菌による院内アウトブレイク対応は感染対策委員会および感染制御チーム（ICT）が中心となり行うこととなるが、中小病院は人的資源に限られるため、ICT を設置することが困難である。そこで、AMR 臨床リファレンスセンターは 2019 年 3 月に「中小病院薬剤耐性菌アウトブレイク対応ガイドンス」を作成した¹¹。

ステークホルダーと対策の一例（日本）

ステークホルダー	対策
厚生労働省	<ul style="list-style-type: none"> サーベイランス技術や院内感染対策への資金援助 薬剤耐性菌と抗菌薬使用の基準と数値目標の設定⁹ アウトブレイク対応のためのガイドラインの作成
AMR 臨床リファレンスセンター	<ul style="list-style-type: none"> J-SIPHE（感染対策連携共通プラットフォーム）：感染症診療状況、感染対策への取組みや構造、医療関連感染の発生状況、主要な細菌や薬剤耐性菌の発生状況及びそれらによる血流感染の発生状況、並びに抗菌薬の使用状況等に関する情報を登録し、グラフにて可視化することが可能¹²。 中小病院薬剤耐性菌アウトブレイク対応ガイドンスの作成¹¹
日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会	三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス：感染症の原因菌に対する各種抗菌薬の感受性に関するデータとして最小発育阻止濃度（MIC）を収集している ¹⁰ 。これまでに呼吸器感染症、尿路感染症、耳鼻咽喉科領域感染症などを対象として調査している。
産官連携	<ul style="list-style-type: none"> 国立感染症研究所は民間の企業と協力して、WHONET-SatScan システムを用いた、日本全国の代表的な病院 10 施設を対象とした評価およびバリデーション研究を行った¹³。

世界における問題点

薬剤耐性菌は国境を越えて拡大することから、人材や資源が異なる国の間であっても一貫したサーベイランスを実施することが求められる。現在のグローバルおよび各国内の AMR サーベイランスシステムは、国際協力によりかなり強化されてきた。このうち最大規模のシステムは、世界保健機関によって立ち上げられたグローバル AMR サーベイランスシステム（GLASS）である¹⁴。

2015 年 10 月に設立された GLASS は各国による薬剤耐性菌と抗菌薬消費量のデータを収集、分析、共有する方法の標準化を図っている。GLASS は診断結果と疫学的データを定点把握のために National Coordination Centre（NCC）や National Reference Laboratory（NRL）等の施設を設立することで、各国におけるサーベイランスシステム体制の整備を行なっている¹⁴。2020 年現在、GLASS には日本を含む 87 カ国が参加している¹⁵。

国際的な AMR サーベイランスは、地域レベルで大きな発展を遂げている。欧州疾病予防管理センターが European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET) を設立し、それに続くように、The Central Asia and Eastern Europe Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) が¹⁶、さらにはラテンアメリカ 19 カ国のサーベイランス情報を集約している The Latin American Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (ReLAVRA) が設立されている¹⁷。

AMR サーベイランスが発展してきたとはいえ、その体制は未だ国ごとに差が見られる。世界保健機関、国際連合食糧農業機関及び国際獣疫事務局が監修した「AMR アクションプランに関するガイドライン」においては感染予防・感染制御対策の実施にかかる規定が地域間で一貫しておらず¹⁸、2019 年時点で自国でのアクションプランを策定している国は 70 カ国にとどまっている¹⁹。また、AMR サーベイランスのための予算規模は国によって異なる。例えば、米国疾病予防管理センターは 2020 年度の AMR 活動に 1 億 7,000 万米ドルを配分しており、AMR サーベイランスや州、地方、国レベルでの感染症に関する機能強化などを行っている²⁰。

一方、多くの国では AMR サーベイランスの実施を計画しているものの、そのための予算が確保されていない国も存在する。(図 1)¹⁴。

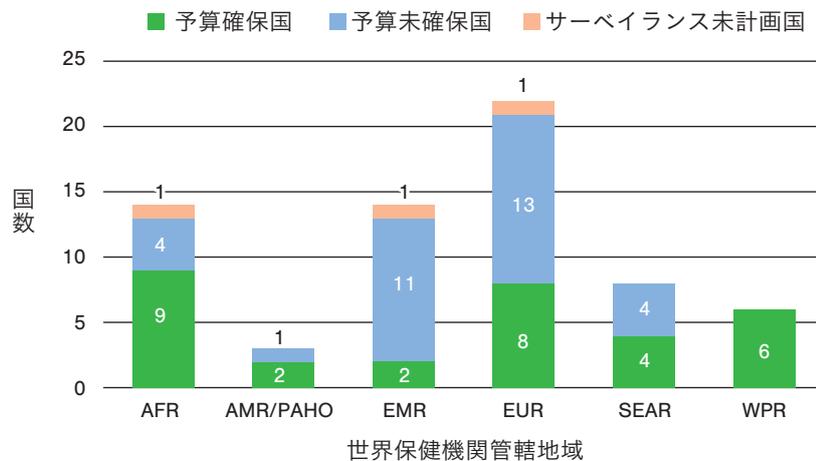


図 1 地域別 AMR サーベイランスとその予算の有無について¹⁴

*AFR: WHO アフリカ地域、AMR/PAHO: WHO アメリカ/全米保健機関、EMR: WHO 東地中海地域、EUR: WHO ヨーロッパ地域、SEAR: WHO 東南アジア地域、WPRO: 西太平洋地域

ステークホルダーと対策の一例（世界）

ステークホルダー	対策
世界保健機関	<ul style="list-style-type: none"> グローバル AMR サーベイランスシステム (GLASS): 薬剤耐性菌と抗菌薬消費量のデータを収集、分析、共有、及び各国におけるサーベイランスシステム体制の支援をしており、現在では世界 66 カ国から 200 万人以上の患者が登録された 64,000 以上のサーベイランスサイトのデータを集約している²¹。また、世界保健機関は薬剤耐性菌による血流感染症の院内死亡率を推定値するために、GLASS のデータを用いたプロスペクティブコホート研究のプロトコルを公開している²²。 Global Infection Prevention and Control Network: 低・中所得国向けの支援として、地域および国レベルのサーベイランスシステム体制の整備している²³。
G20	G20 プエノスアイレス・サミット 2018: G20 諸国の厚生大臣を対象とした、多剤耐性大腸菌によるパンデミックを想定したシミュレーションへの参加。パンデミックへの迅速な対応にかかる、指導者及び各国の能力を評価した。その結果、各国の保健システム及び経済上の課題が明らかになった ²⁴ 。
欧州疾病予防管理センター (ECDC)	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net): 重篤な感染症の原因となる薬剤耐性菌に関する EU の主要なサーベイランスシステム ²⁵ 。
民間企業	<ul style="list-style-type: none"> AMR Industry Alliance: 公衆衛生機関や医療従事者とサーベイランスデータを共有するためのダボス宣言を行なった²⁶。 HealthMap、Center for Disease, Dynamics, Economics, and Policy: 薬剤耐性菌分布状況を監視するための技術と資源の確保としての官民連携を行った²⁷。 Surveillance Partnership to Improve Data for Action on Antimicrobial Resistance (SPIDAAR): ファイザー株式会社と Wellcome 財団はガーナ、ケニア、マラウイ、ウガンダの各政府と共同で、耐性パターンを追跡し、低・中所得国に住む患者の薬剤耐性菌影響を調査するための官民共同研究パートナーシップを結んだ²⁸。
官学連携	国立感染症研究所、帝京大学、鳥取大学、名古屋大学、ブリガム・アンド・ウィメンズ・ホスピタル大学、ポストン WHO 協力センターは、WHONET-SaTScan システムを用いた日本国内の薬剤耐性菌感染症の自動検出に取り組んでいる ¹³ 。

AMR アライアンスジャパンの提言

- 薬剤耐性菌を人類に対する世界的な脅威と認識し、産官学民が連携して運用できる、持続可能性のある総合的なサーベイランスシステムの構築を政府が責任をもって主導し、適切な資金を投入すべきである。
- 当該サーベイランスシステムの構築にあたっては、以下の点を考慮すべきである。
 - ▶ 薬剤耐性菌及び抗菌薬使用の状況を詳細かつリアルタイムに把握できる情報（菌株データ、抗菌薬使用の指標等）を収集できること。
 - ▶ 臨床現場の意見及び負担を考慮し、データを効率的に移行及び収集できる書式等が整備されていること。
 - ▶ 抗菌薬を投与された患者の経過を把握できるよう、臨床、菌株データ、抗菌薬使用等の情報を連結できること。
- 現状サーベイランスを実施していない施設の情報も重要であることから、実施のための人材確保を含めた支援体制を構築するとともに、外来診療に着目したサーベイランスの方策も検討すべきである。

引用文献

1. Japan International Cooperation Agency, "Surveillance" (Tokyo, Japan, 2018)
2. Tsutsui, Atsuko, and Satowa Suzuki. "Japan nosocomial infections surveillance (JANIS): a model of sustainable national antimicrobial resistance surveillance based on hospital diagnostic microbiology laboratories." BMC health services research 18, no. 1 (2018): 799.
3. World Health Organization. "AMR Indicators and their relevance to the global indicator framework for the SDGs and targets for the 2030 Agenda for Sustainable Development", (Geneva, Switzerland, 2018)
4. Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine, "ICT and AST", (Tokyo, Japan)
5. Ministry of Health, Labour, and Welfare "Infectious Disease Control Law" (Tokyo, Japan, 2013)
6. Ministry of Health, Labour, and Welfare. "JANIS: List of participating institutions" (Tokyo, Japan, 2020)
7. Ministry of Health, Labour, and Welfare. "Budget request for fiscal year 2020" (Tokyo, Japan, 2019)
8. Ministry of Health, Labour, and Welfare. "Nippon One Health Report (NAOR) 2017" (Tokyo, Japan, 2017)
9. Ministry of Health, Labour, and Welfare. "National Action Plan on Antimicrobial Resistance" (Tokyo, Japan, 2016)
10. Three Academic Societies Joint Antimicrobial Susceptibility Surveillance Program. "Database" (Tokyo, Japan)
11. AMR Clinical Reference Center. "Guidance for responding to antimicrobial resistant bacteria in small and medium sized hospitals" (Tokyo, Japan, 2019)
12. AMR Clinical Reference Center. "Access to nationwide antimicrobial resistance (AMR) countermeasures by medical facilities: release of J-SIPHE platform" (Tokyo, Japan, 2019)
13. Tsutsui, A., K. Yahara, A. Clark, K. Fujimoto, S. Kawakami, H. Chikumi, M. Iguchi et al. "Automated detection of outbreaks of antimicrobial-resistant bacteria in Japan." Journal of Hospital Infection 102, no. 2 (2019): 226-233.
14. World Health Organization. "Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report" (Geneva, Switzerland, 2019)
15. World Health Organization. "GLASS Enrolled countries – Feb 2020" (Geneva, Switzerland, 2019)
16. Brandt, Christian, Oliwia Makarewicz, Thomas Fischer, Claudia Stein, Yvonne Pfeifer, Guido Werner, and Mathias W. Pletz. "The bigger picture: the history of antibiotics and antimicrobial resistance displayed by scientometric data." International journal of antimicrobial agents 44, no. 5 (2014): 424-430
17. Pan American Health Organization. "ReLARVA - Paises miembros" (Washington, US, 2020)
18. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Organization for Animal Health. "Antimicrobial resistance: A manual for developing national action plans" (Geneva, Switzerland, 2016)
19. World Health Organization. "Library of national action plans" (Geneva, Switzerland, 2019)
20. Center for Disease Control and Prevention. "U.S. National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (National Action Plan)" (Atlanta, US, 2020)
21. World Health Organization. "Record number of countries contribute data revealing disturbing rates of antimicrobial resistance" (Geneva, Switzerland, 2020)
22. World Health Organization. "GLASS method for estimating attributable mortality of antimicrobial resistant bloodstream infections" (Geneva, Switzerland, 2020)
23. World Health Organization. "Global Infection Prevention and Control Network Meeting Report" (Geneva, Switzerland, 2018)
24. Blanchard, Sam. "G20 experts stage a fake superbug pandemic to test how the world would react to a deadly outbreak of an antibiotic-resistant disease" Daily Mail (London, UK, 2018)
25. European Centre for Disease Prevention and Control "Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018" (Kingdom of Sweden, 2019)
26. AMR Industry Alliance. "Declaration by Pharmaceutical, Biotechnology and Diagnostic Industries on Combating Antimicrobial Resistance" (Geneva, Switzerland, 2016)
27. O'Neill, Jim. "Infection prevention, control and surveillance: Limiting the development and spread of drug resistance - review on antimicrobial resistance." (London, UK, 2016)
28. Pfizer Inc. "Pfizer and Wellcome Launch Surveillance Program to Combat Growing Threat of Antimicrobial Resistance in Sub-Saharan Africa" (New York City, US, 2020)