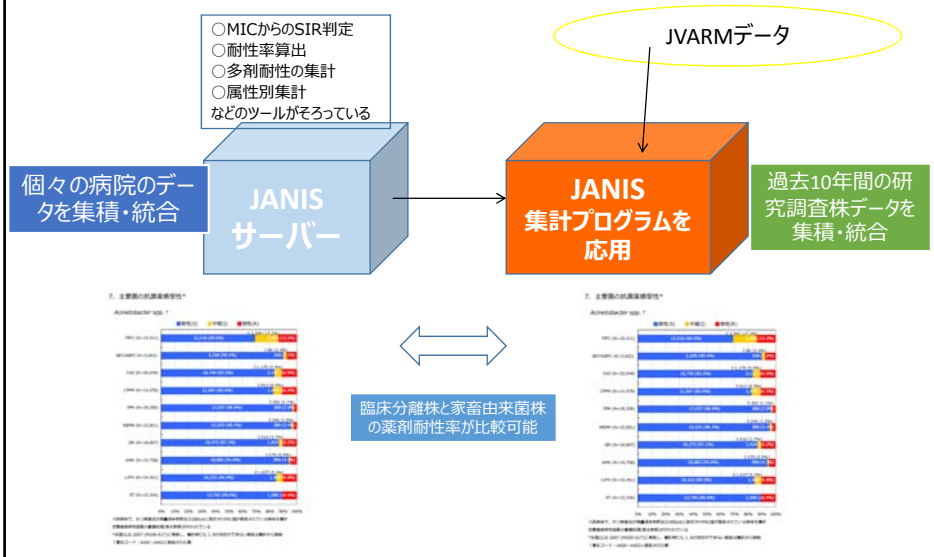
厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）と家畜抗菌薬モニタリング事業（JVARM）の連携

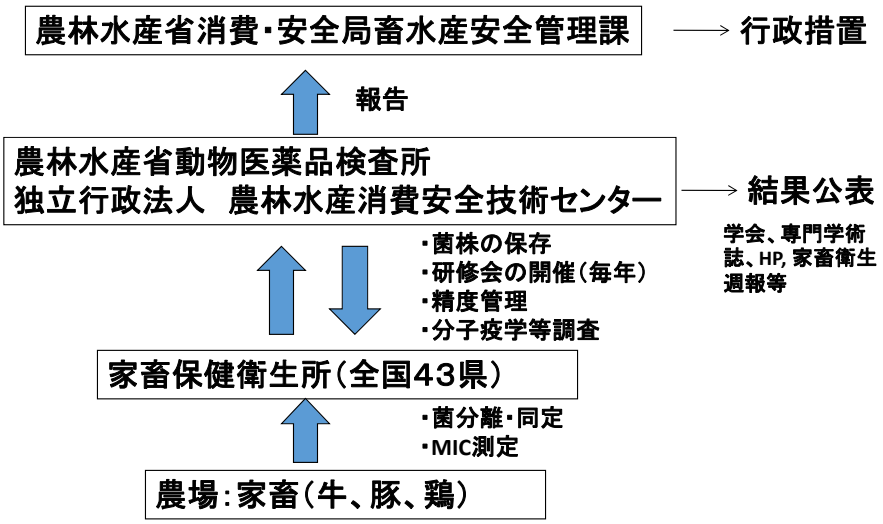
国立感染症研究所細菌第2部
鈴木里和

JANIS集計プログラムを利用したJVARMデータの集計



家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング

調査実施体制(JVARM)



JVARM収集データ

農場の情報

- 農場名
- 検体番号
- 飼養頭羽数
- 採材年月日（*年度）

家畜の情報

- 動物種*
- 採材時の家畜年齢
- 飼養頭羽数
- 抗菌性物質投与状況

菌株の情報

- 株番号*
- 生化学的性状
- MICデータ*

*のデータを
今回JANISに送付

JANISの目的と5部門

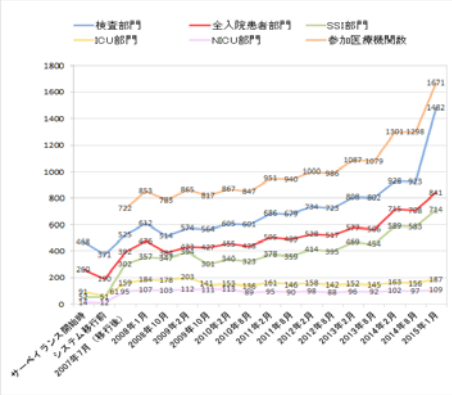
わが国における薬剤耐性菌の分離状況と薬剤耐性菌による感染症の発生状況、および院内感染の発生状況に関する情報提供を目的とする。

部門	収集データ
検査部門	分母：検体提出患者数（菌種別抗菌薬感受性：菌株数） 分子：該当菌分離患者数（菌種別抗菌薬感受性：菌株数）
全入院患者部門	分母：入院患者数 分子：該当薬剤耐性菌による感染症発症患者数
手術部位感染(SSI)部門	分母：該当手術手技実施件数 分子：SSI発生件数
集中治療室(ICU)部門	分母：ICU入室患者数（48時間以上在室のみ） 分子：人工呼吸器関連肺炎、尿路感染症、血管カテーテル関連感染症、発症数
新生児集中治療室(NICU) 部門	分母：NICU入室患児数 分子：感染症発症患児数

JANIS参加医療機関数推移

任意参加（年1回募集）
対象：2013年までは200床以上の医療機関
　　2014年～　病床条件撤廃

2014年度診療報酬改定
　　JANIS検査部門の参加が感染対策防止加算１の要件化



	参加 医療機関数
検査部門	1482
全入院患者部門	841
SSI部門	714
ICU部門	187
NICU部門	109
全部門 計	1671

我が国の医療機関数　7588施設
（精神科病院除く）
200床以上の医療機関数　2070施設
（平成22年医療施設(動態)調査より）

参加医療機関の代表性（検査部門）

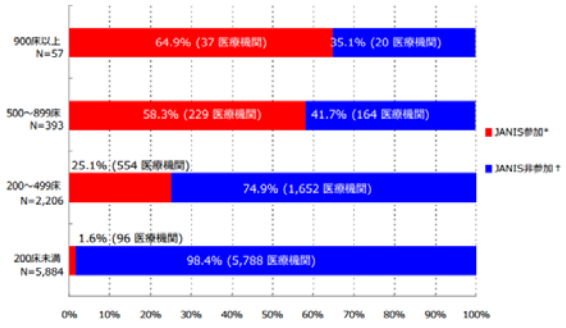
- 日本には病院が約7500→先進国では病院数の多い国
- 500床以上の大規模病院→約400
- 200～499床の中規模病院→約1600

病院内に細菌検査室あり
急性期医療機関が中心

- 200床未満の小規模病院→約5500

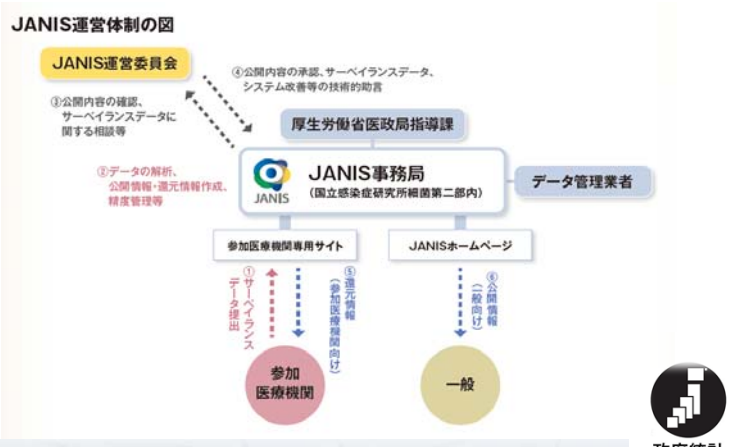
細菌検査を外注

1．集計対象医療機関数(916医療機関)



*JANIS参加 = 2014年10～12月 集計対象医療機関数
†JANIS非参加 = （2013年 全国医療機関数†）－（2014年10～12月 集計対象医療機関数）

厚生労働省院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance, JANIS）



政府統計の総合窓口 e-Stat
数字で見る日本
e-statは、日本の統計が閲覧できる

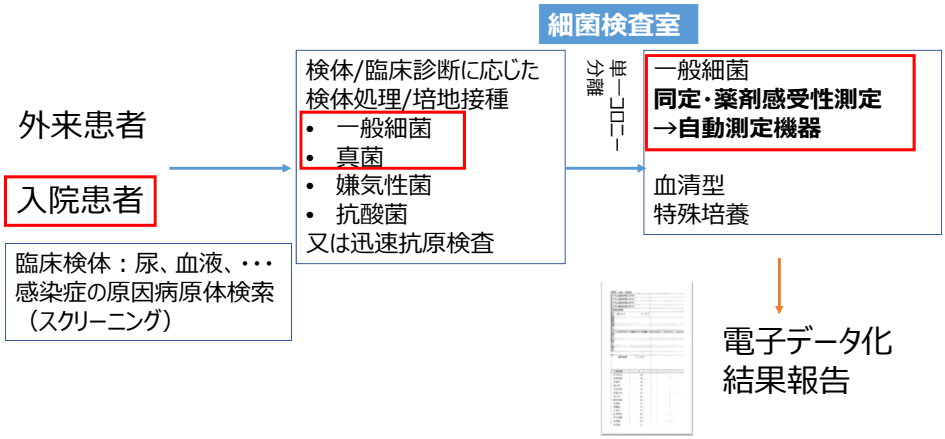
(1)国の統計調査
(2)秘密の保護に万全を期す
*データの研究利用に際しては申請が必要
総務省・統計法の管轄

Japan Nosocomial Infections Surveillance

JANIS ホームページhttp://www.nih-janis.jp/index.asp

JANIS検査部門データ

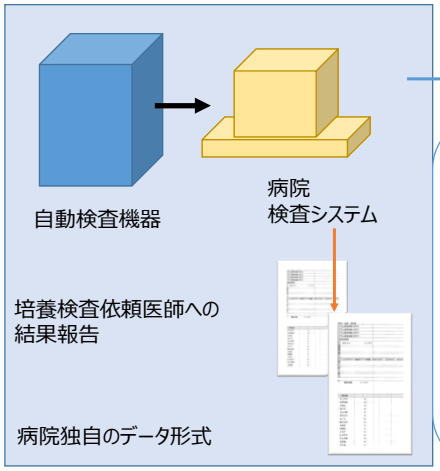
- 医療機関の細菌検査に関わる全データを収集
  - 細菌検査室　既存データ



JANIS検査部門データ

- 細菌検査に関わる全データを収集

培養陰性も含めた全データ



JANISデータフォーマットに変換

- 患者ID、年齢、性別
- 検体提出日
- 検体の種類：コード
- 病棟、診療科
- 菌名、薬剤感受性試験結果（MIC値）

菌名/抗菌薬：数字4ケタの
菌名/抗菌薬コード
→新薬の市場導入時や菌種名変更時には改訂

JANISシステムへデータ送信

ID	254566877
菌種	1300
抗菌薬A	245
MICA	4
抗菌薬B	225
MICB	16

JANISデータフォーマット

	必須/推奨	No	項目名
患者基本データ		1	調査対象
	◎	2	医療機関
	◎	3	ID
		4	入院日
	○	5	性別
	○	6	生年月日(西暦)
	◎	7	入院外来
	○	8	診療科
	○	9	病棟
		10	検査の目的

	必須/推奨	No	項目名
検体データ	◎	145	検査材料名
	◎	146	検体提出日(受付日)
	○	147	検体採取日
	◎	1237	検体番号

検体提出数・検体提出患者数・分離患者数

162	A菌名	数字	別紙資料「菌名コード」参照
	・・・	・・・	
166	B菌	〃	
170	C菌	〃	薬剤耐性率・分離率
174	D菌	〃	
178	E菌	〃	
182	A-1薬剤名	〃	別紙資料「抗菌薬コード」参照
183	A-1検査方法	〃	別紙資料「薬剤感受性検査測定法コード」参照
184	A-1仕切法	〃	1:<(より小)，2:>(より大)，3:<=(より小さい又は等しい)，4:>=(より大きい又は等しい)，＝(等しい)は半角スペース
185	A-1MIC	数字/ピリオド	□□□□□整数(右寄せ)またはロ.□□□(小数点位置固定)
186	A-1阻止円径	数字	整数(mm)
187	A-1判定(SIR)	英字	S 又は I 又は R

JANIS側でMIC値をもとにS/I/Rを再判定

MIC値と仕切り法との組み合わせで報告してもらう

162	A菌名	数字	別紙資料「菌名コード」参照
178	E菌	〃	
182	A-1薬剤名	〃	別紙資料「抗菌薬コード」参照
183	A-1検査方法	〃	別紙資料「薬剤感受性検査測定法コード」参照
184	**A-1仕切法**	**〃**	**1:<(より小), 2:>(より大), 3:<=(より小さい又は等しい), 4:>=(より大きい又は等しい), =(等しい)は半角スペース**
185	**A-1MIC**	**数字/ピリオド**	**□□□□□整数(右寄せ)または□.□□□(小数点位置固定)**
186	A-1阻止円径	数字	整数(mm)
187	A-1判定(SIR)	英字	S 又は I 又は R

A菌名	1301	*Staphylococcus aureus*
A-1薬剤名	1821	(ゲンタマイシン)
A-1検査方法	11	(微量液体希釈法マイクロスキャン・ウォーカーウェイ)
A-1仕切法	1	<(より小)
A-1MIC	2	MIC< 2でSと判定

CLSI2007/CLSI2012

S基準	R基準
4以下	16以上

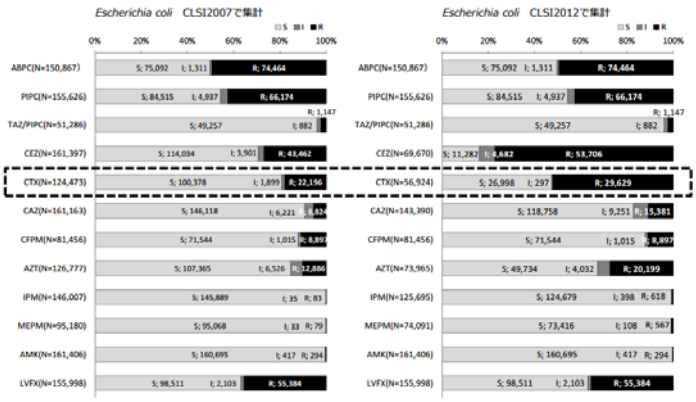
微量液体希釈法・Etest、MRSA・VRE選択培地の結果は集計
ディスク法の結果は集計されない

13

ブレイクポイント変更の影響　CLSI2007⇒CLSI2012

検査部門
薬剤感受性試験の基準変更

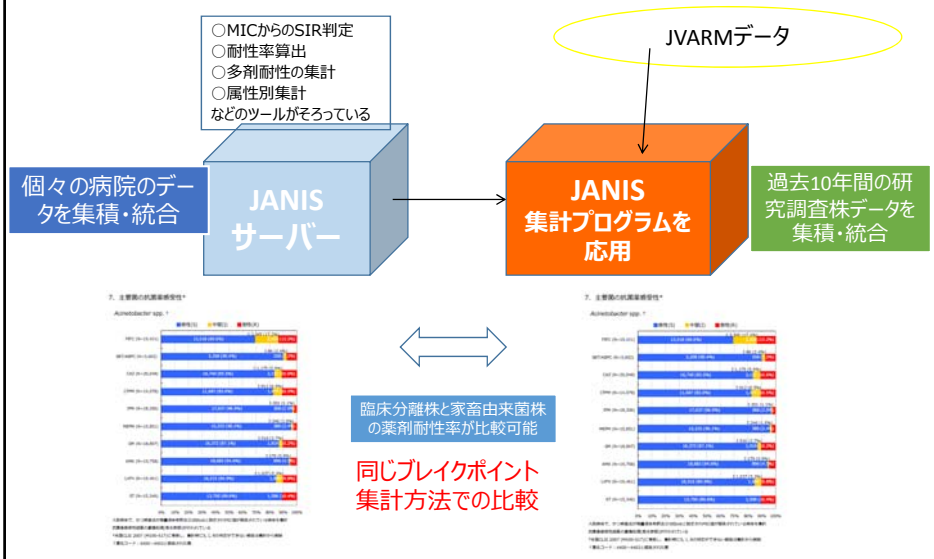
2013年データ



	CLSI2007		⇒	CLSI2012	
	S	R		S	R
CEZ（セファゾリン）	8	32		2	8
CTX（セフォタキシム）	8	64		1	4

同じブレイクポイントでの比較が重要・変更幅が大きいと判定不能株が増える

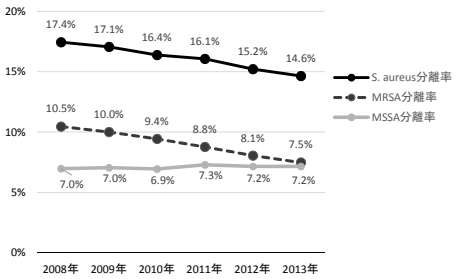
JANIS集計プログラムを利用したJVARMデータの集計

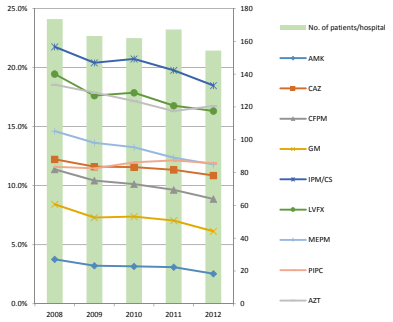


JVARM　データフォーマット（Ver0.0）の作成

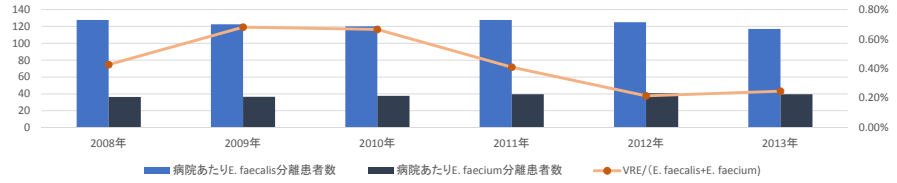
No	JANIS	JANIS項目名		JVARM必要項	No	JVARM項目名	属性	項目長	開始	JVARMの仕様
1		調査	基本データ	◎	1	由来	数字	1	1	1:農場、2:屠場、3:病院
2	◎	医療機関		◎	2	採材場所	数字	5	2	最初の2桁:全国地方公共団体コードの都道府コード、残り3桁:任意のコード（別農場は別番号とること）
3	◎	ID		◎	3	畜種（及び個体番号）	英数記号	15	7	最初の2桁:畜種（01:牛、02:豚、03:肉用鶏、04:鶏。05:犬、06:猫、07乳牛,08その他）、残り13番号等個体識別番号を記載
5	○	性別		○	4	性別	英字	1	22	M:雄、F:雌、E:去勢、C:避妊、U:不明
7	◎	入院		◎	5	個体の健	数字	1	23	1:健康、2:病畜、3:病畜(入院)
8	○	診療			6	診療科	数字	3	24	JANIS別紙資料「診療科コード」参照
9	○	病棟			7	病棟	英数字	15	27	自由入力（英数字のみ）
10		検査の目的		◎	8	調査の目的	数字	1	42	1:モニターリング、2:野外流行株検査、3:再評事業（畜水産安全管理課）、5:事業（消費安全課）、6その他

どの薬剤耐性菌（菌種）を比較するか





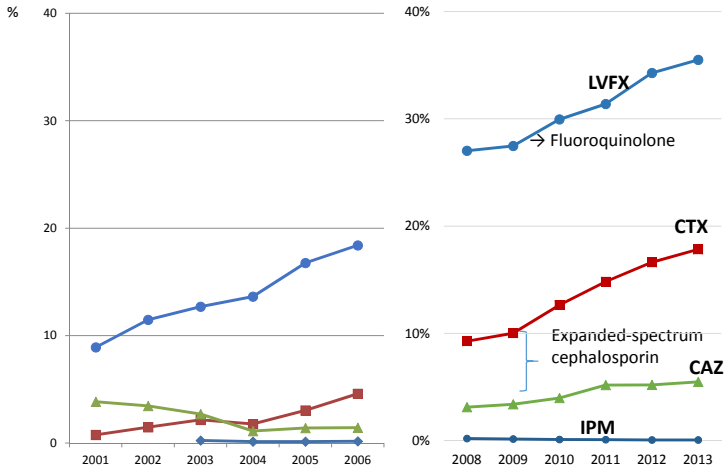
E. faecium, *E. faecalis*, 分離患者数、VRE割合



JANISデータ上、国内分離株では多くの菌種において薬剤耐性率は低下もしくは横ばい

大腸菌

過去10年間　最も耐性化が進行した菌種

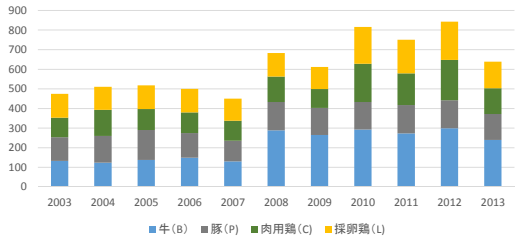


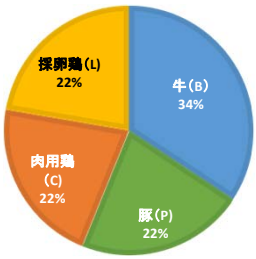
大腸菌の薬剤耐性の推移を比較する

- JVARM　データ
  - 牛、豚、 肉用鶏、 採卵鶏由来大腸菌2003年~2013年、6798 株の実データを受理
  - JANISプログラムでCLSI2007・JVARM基準に準じて集計
  - アンチバイオグラムを作成

集計データ・年別・畜種別、2003-2013

N=6798





JVARM・JANIS　測定抗菌薬

JVARM　測定抗菌薬		JVARM		JANIS		JANIS 345,381株の*E. coli* のうちMIC測定株割合
		2003-2009	2010-2013	2003-2006	2007-	
1216	ABPC（アンピシリン）	○	○	○	○	64.19%
1537	CEZ（セファゾリン）	○	○	○	○	67.44%
1636	CTX（セフォタキシム）		○	○	○	54.50%
1801	KM（カナマイシン）	○	○	×	×	0.07%
1821	GM（ゲンタマイシン）	○	○	○	△	64.16%
2101	TC（テトラサイクリン）		○	×	×	0% **(MINO66.99%)**
2201	CP（クロラムフェニコール）	○	○	○	△	5.28%
2401	NA（ナリジクス酸）	○	○	-	-	ND
2521	CPFX（シプロフロキサシン）	○	○	○	△	33.05%**(LVFX65.52%)**
2726	ST（スルファメトキサゾール/トリメトプリム）			○	△	54.36%
A002	BCM（ビコザマイシン）	○		×	×	
A003	**CTF（セフチオフル）**	○		**×**	**×**	
A005	DSM（ジヒドロストレプトマイシン）	○		×	×	
A006	**ERFX（エンロフロキサシン）**	○		**×**	**×**	
A008	TMP（トリメトプリム）	○		×	×	

×, MICデータ無し（ヒト臨床株では測定されず）; △, MICデータあり、事業としての集計無し

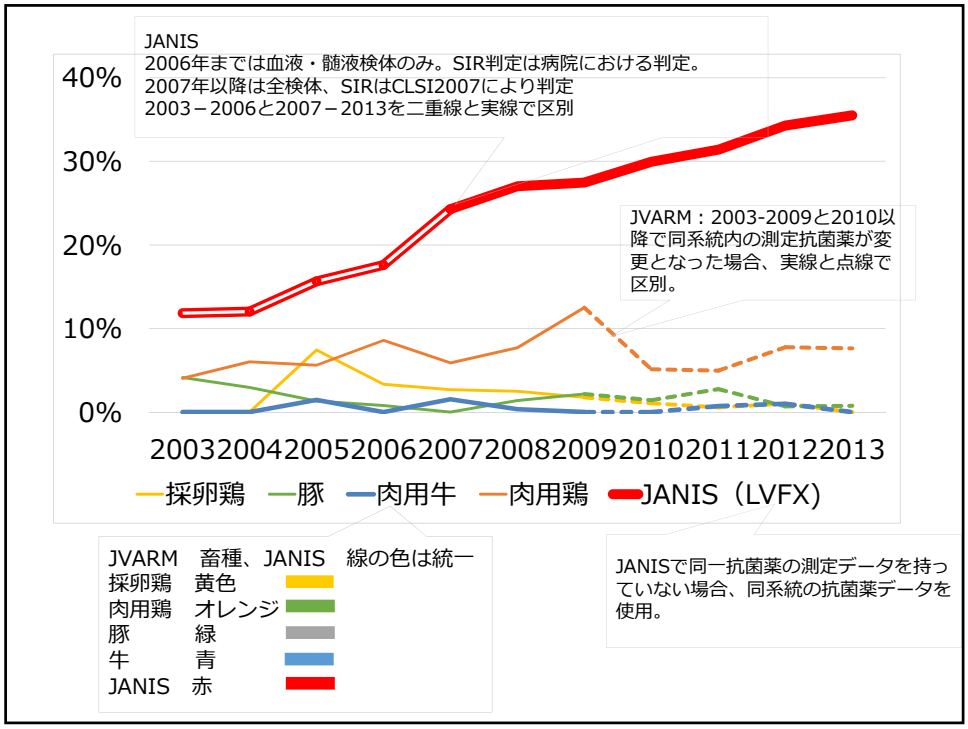
SIR判定基準

		CLSI2007		M31-A3/VET01-S2		CLSI2012	
抗菌薬コード		S基準	R基準	S基準	R基準	S基準	R基準
1216	ABPC（アンピシリン）	8	32				
1537	**CEZ（セファゾリン）**	**8**	**32**			**2**	**8**
1636	**CTX（セフォタキシム）**	**8**	**64**			**1**	**4**
1801	KM（カナマイシン）	16	64				
1821	GM（ゲンタマイシン）	4	16				
2101	TC（テトラサイクリン）	4	16				
2201	CP（クロラムフェニコール）	8	32				
2401	NA（ナリジクス酸）	16	32				
2521	**CPFX（シプロフロキサシン）**	**1**	**4**				
2726	ST（スルファメトキサゾール/トリメトプリム）	2/38	8/152			2/38	4/76
A002	BCM（ビコザマイシン）				128*JVARM		
A003	CTF（セフチオフル）			2	8		
A005	DSM（ジヒドロストレプトマイシン）				32*JVARM		
A006	**ERFX（エンロフロキサシン）**			**0.25**	**2**		
A008	TMP（トリメトプリム）	4	16	8	16	8	16

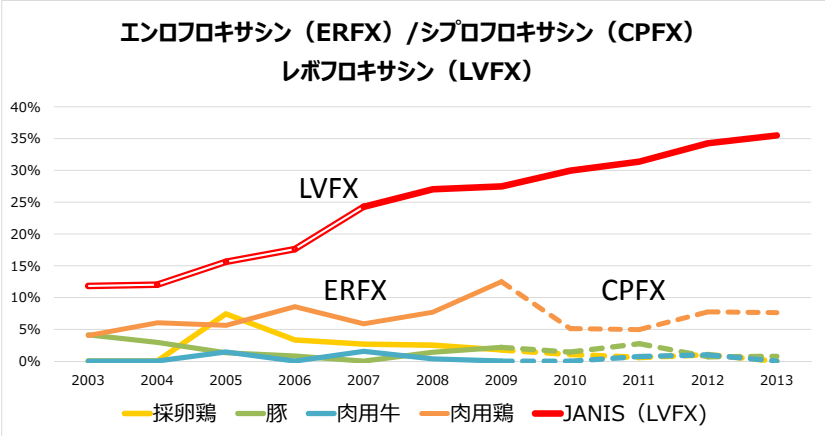
CLSIの基準が無いため、集計対象外とした抗菌薬
ストレプトマイシン（SM）、オキシテトラサイクリン（OTC）、コリスチン（CL ）
アプラマイシン（APM）、セフォタキシムクラブラン酸（CTX/CVA）、スルファジメトキシン（SDMX）

主要な系統の抗菌薬について年次推移を比較

- JANIS
  - 検査部門公開情報年報の耐性率を使用
  - 2007年以降
    - 医療機関の報告したMIC値に基づきCLSI2007を用いてSIR判定
  - 2006年以前
    - 医療機関が報告したSIR（IRとRを耐性とカウント）
  - 公開情報で集計されていない抗菌薬については、2013年の値のみ、2013年1月~9月の報告データより医療機関が報告したSIRを集計
- JVARM
  - 測定抗菌薬が変更となった場合、同系統の抗菌薬の結果を使用
    - セフチオフル+セフォタキシム
    - エンロフロキサシン+シプロフロキサシン
- JANISとJVARMで共通の抗菌薬が無い場合
  - 同系統の抗菌薬で比較
    - フルオロキノロン⇒　エンロフロキサシン+シプロフロキサシン（JVARM)、レボフロキサシン（JANIS）
    - テトラサイクリン（JVARM）、ミノサイクリン（JANIS）

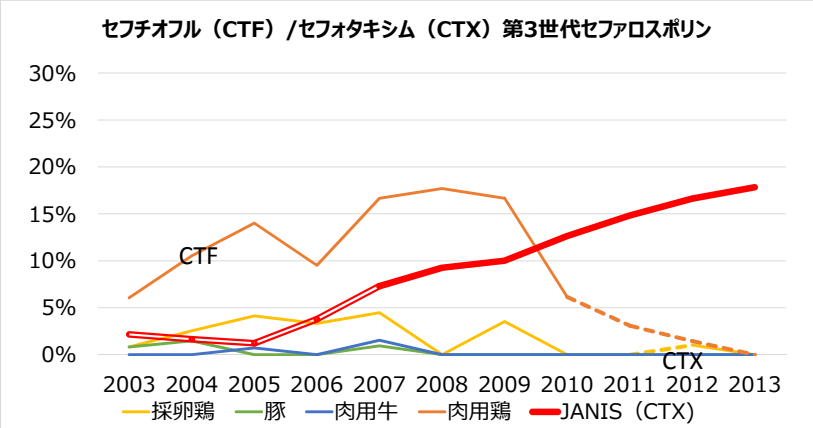


E. coli フルオロキノロン系



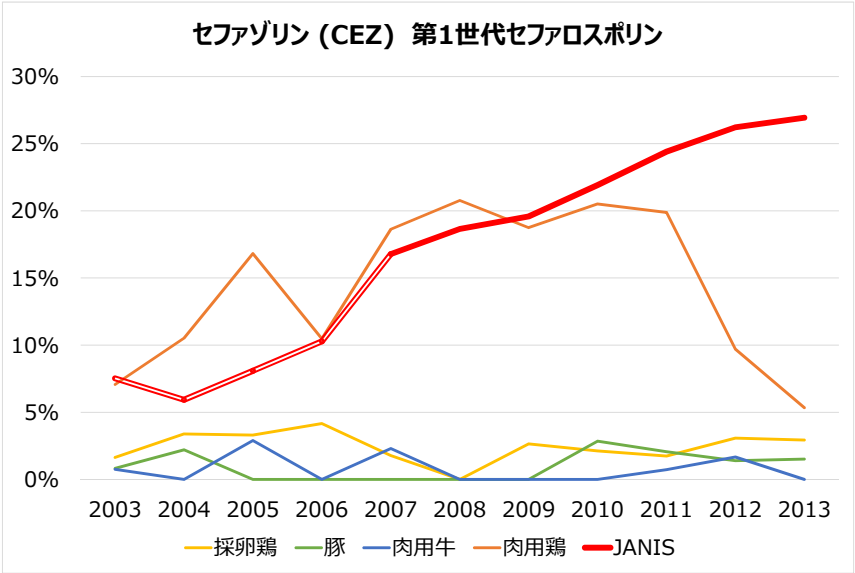
- JANIS フルオロキノロン耐性率は10年で約3倍の顕著な増加
- JVARMでは2010年に測定抗菌薬変更となっている
- 肉用鶏由来株では抗菌薬変更の影響があり、推移の評価が難しい
- そのほかの畜種由来株は10年間ほぼ横ばい

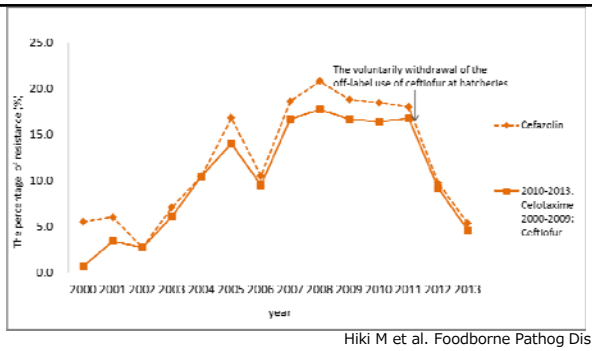
E. coli セファロスポリン系



	CLSI2007			CLSI2012	
	S	R		S	R
CTX（セフォタキシム）	8	64		1	4
CTF（セフチオフル）	S 2以下、 R 8以上				

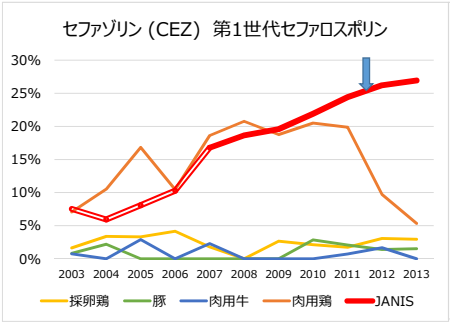
E. coli セファロスポリン系

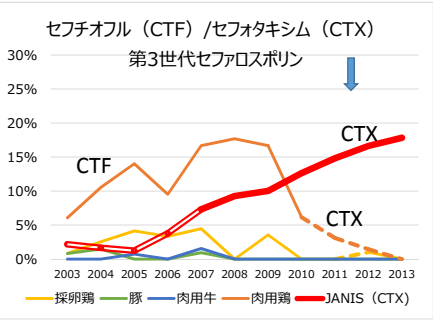




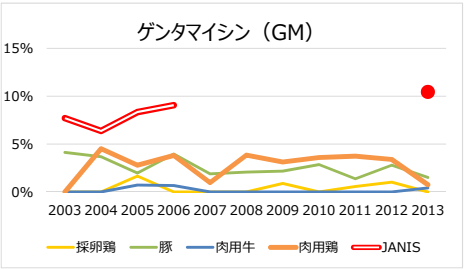
	CLSI2007		CLSI2010-	
	S	R	S	R
CTX	8	64	1	4
CTF	S 2以下、		R 8以上	

Hiki M et al. Foodborne Pathog Dis. 2015 Jul;12(7):639-43.

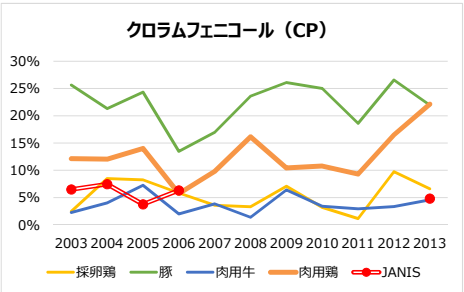


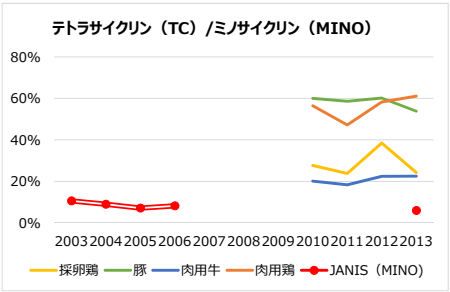


E. coli その他抗菌薬

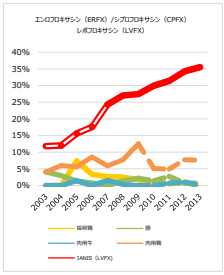


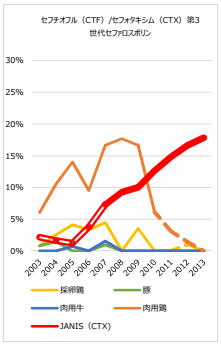
- ゲンタマイシンはβ-ラクタム系、フルオロキノロン系と似た傾向。JANISでは増加傾向、JVARMでは横ばい。ただし肉用鶏の分離率の増減が無い。
- クロラムフェニコール、テトラサイクリン系は類似した傾向。β-ラクタム系とは異なる。
- 豚由来の耐性率が高く、JANISが最も低い。JVARM, JANISともに10年間の耐性率に大きな変更なし。



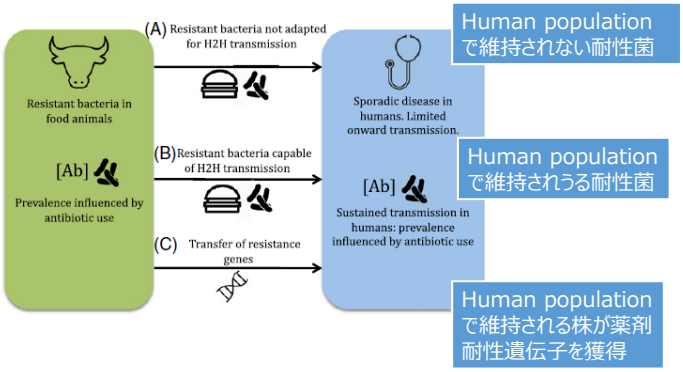


比較結果をどう解釈するか

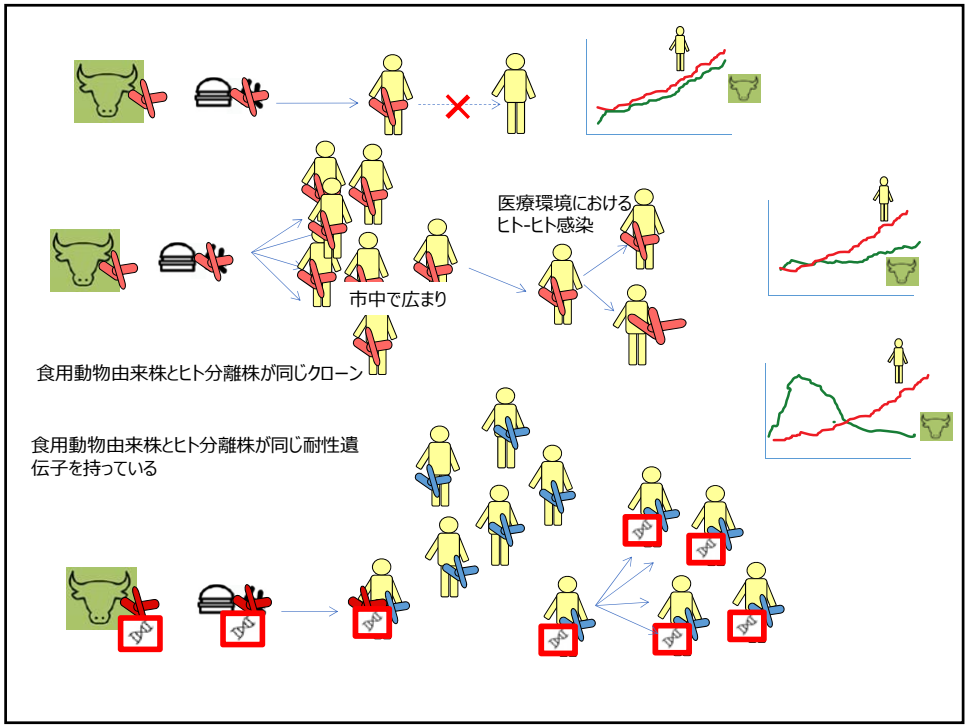




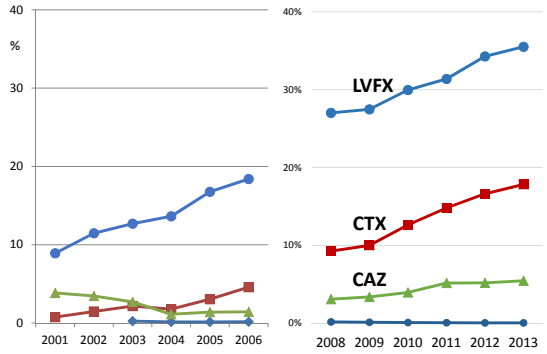
食用動物由来耐性菌がヒトに定着・蔓延する過程とは？



Chang Q et al. Evol Appl. 2015 Mar;8(3):240-7



Escherichia coli O25 ST131



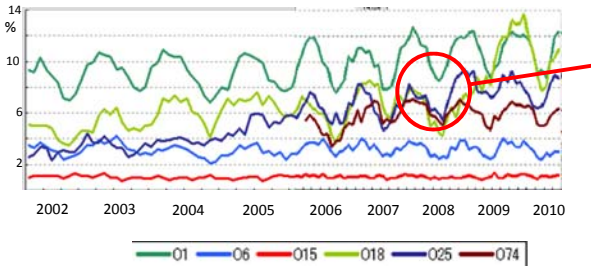
"Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131-producing CTX-M-15" Nicolas-Chanoine *et al*. 2008 JAC

"Change in the prevalence of extended-spectrum b-lactamase-producing Escherichia coli in Japan by clonal spread" Suzuki *et al*. JAC 2009

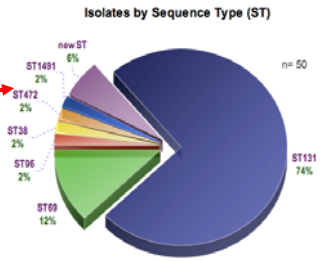
" *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain" Roders *et al*. 2010 JAC

ヒト臨床由来大腸菌の多剤耐性化には、*E. coli* ST131の蔓延が寄与している
CTX-M型ESBL産生+キノロン耐性

下痢症患者由来 大腸菌血清型別推移



Modified website of Mitsubishi MBL

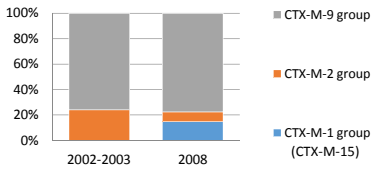


ST131に属する株
フルオロキノロン耐性 約80%
bla$_{CTX-M}$陽性 約15%

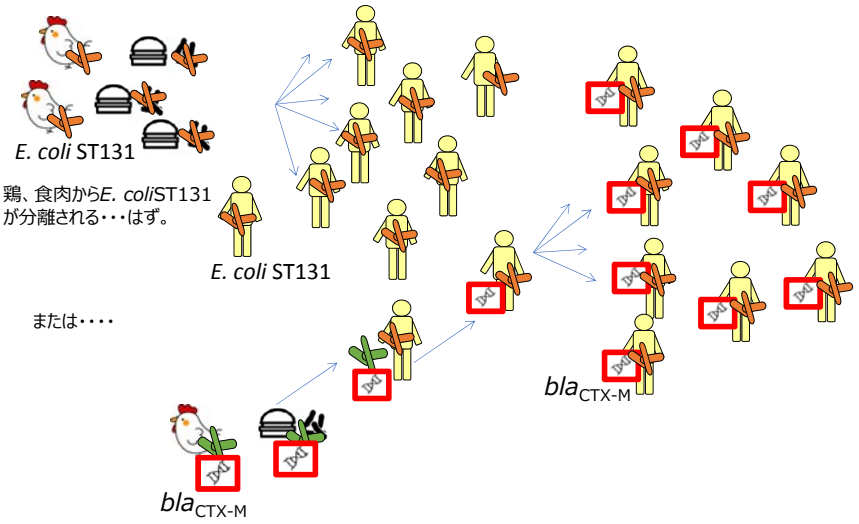
- 1990年代末ごろより、大腸菌O25 の分離数増加
- 大腸菌O25の多くはST131
- 大腸菌ST131の多くがフルオロキノロン耐性
- 大腸菌ST131は*bla*$_{CTX-M}$保有率は高いものの、非保有株も多く、国と地域によって優位な遺伝子型が異なる。

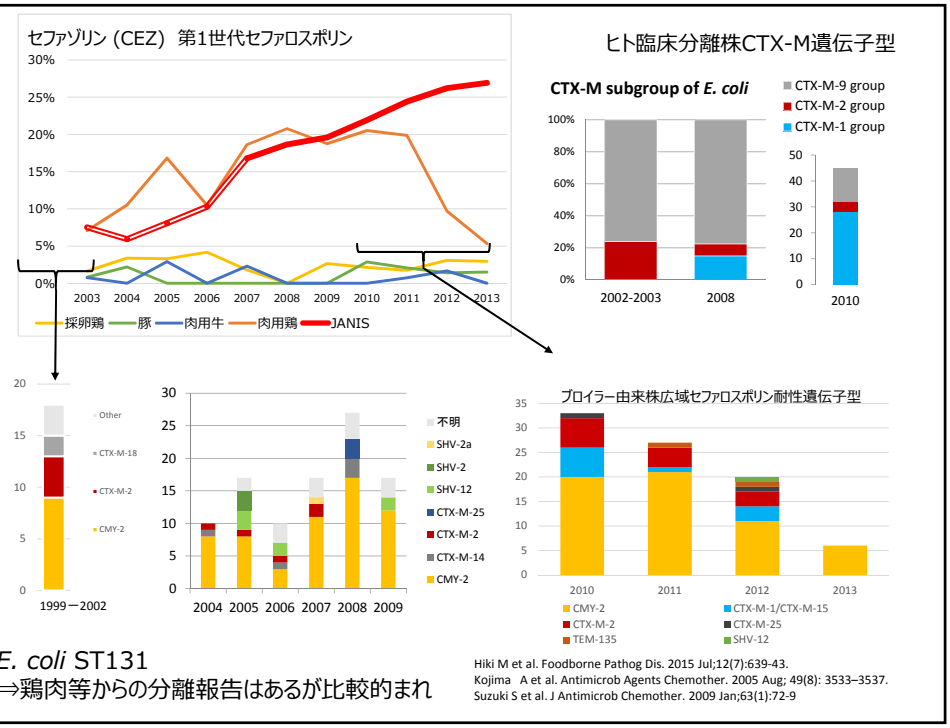
⇒ ESBL非産生大腸菌ST131が先行して蔓延
このST131が*bla*$_{CTX-M}$を獲得

CTX-M subgroup of *E. coli* ST131 in Japan



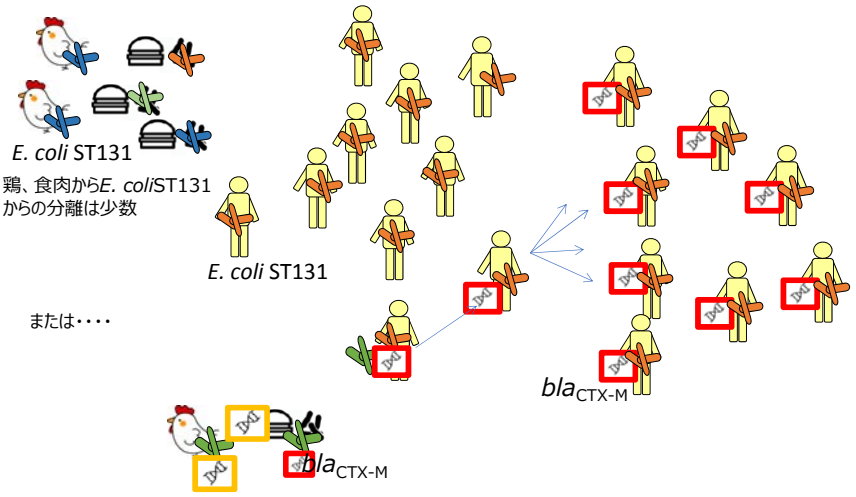
大腸菌の耐性化が食肉由来であるならば・・・





E. coli ST131
⇒鶏肉等からの分離報告はあるが比較的まれ

Hiki M et al. Foodborne Pathog Dis. 2015 Jul;12(7):639-43.
Kojima A et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Aug; 49(8): 3533–3537.
Suzuki S et al. J Antimicrob Chemother. 2009 Jan;63(1):72-9



E. coli ST131やbla_{CTX-M}どの経路でヒトの中に拡散したのか？

↓

ゲノムデータベースの構築によるトレース
数理モデルによる拡散動態の解析

新型多剤耐性菌「CRE」西日本を中心に拡大か・・・検出困難、大阪医療センターでの院内感染

2か月前の投稿　0件　547 Views　なんちゃって記者　約 11 分

医療・科学　国内　社会

1　2　17　0　1

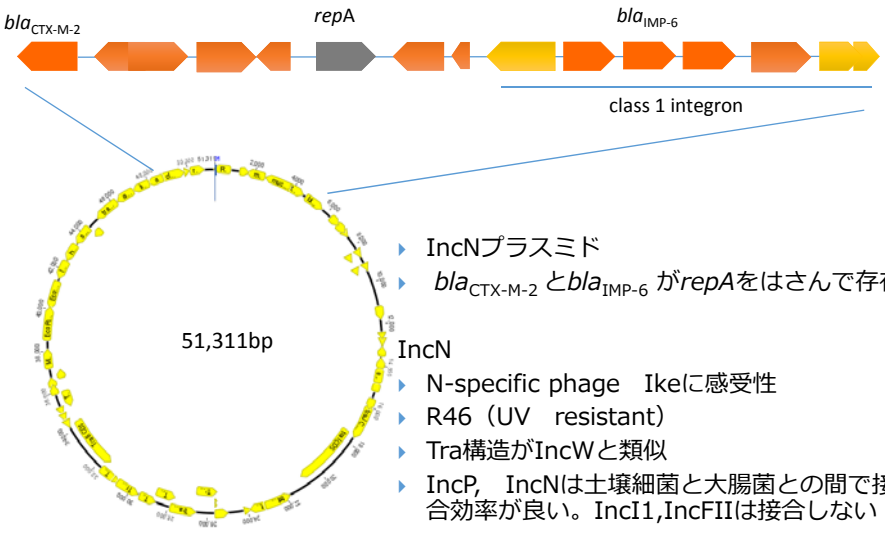
g+1　ツイート　いいね！　Pocket　Bookmark　CLIP

IncN-IMP-6-CTX-M-2
プラスミドが西日本（関西）の医療環境で広まりつつある？

↓

いつからこのプラスミドが日本に存在したのだろう？

国立病院機構大阪医療センターで発生し、少なくとも２人が死亡した院内感染の原因となった多剤耐性菌「CRE」は検査での検出が困難で「ステルス型」と呼ばれる厄介なものだ。その為「CRE」に感染している事が分からず、治療が後手に回り手遅れになるケースがあり、専門



- IncNプラスミド
- $bla_{CTX-M-2}$ とbla_{IMP-6} が*repA*をはさんで存在

IncN

- N-specific phage　Ikeに感受性
- R46（UV　resistant）
- Tra構造がIncWと類似
- IncP,　IncNは土壌細菌と大腸菌との間で接合効率が良い。IncI1,IncFIIは接合しない

Escherichia coli Producing CTX-M-2 β-Lactamase in Cattle, Japan

Yutaka Shiraki,* Naohiro Shibata,† Yohei Doi,† and Yoshichika Arakawa†

EID　2004

Table 2. MICs of β-lactams for *Escherichia coli* strains isolated from cattle, transconjugants, and recipients*

Antimicrobial drug	MIC (μg/mL) for *E. coli* strain: GS528	CSH2 trGS528	GS554	CSH2 trGS554
Piperacillin	>64	>64	>64	>64
Cefotaxime	>128	>128	>128	>128
Cefotaxime + CLA[b]	≤0.12	≤0.12	32	32
Ceftazidime	2	4	32	32
Ceftazidime + CLA	≤0.12	≤0.12	16	32
Aztreonam	>64	64	>64	64
Ceftriaxone	>64	>64	>64	>64
Cefpodoxime	>64	>64	>64	>64
Cefepime	>32	>32	>32	>32
Cefotetan	≤0.5	≤0.5	>32	>32
Cefmetazole	1	1	>16	>16
Cefoxitin	≤2	≤2	>32	>32
Meropenem	≤0.5	≤0.5	8	4
Ceftiofur	>1,024	>1,024	>1,024	>1,024

E. coli CSH2 trGS528 and trGS554 were transconjugants of *E. coli* GS528 and GS554, respectively.
[b]CLA, clavulanic acid at a fixed concentration of 4 μg/mL.

現在　ヒトで広まっている
IMP型MBL遺伝子を保有する
IncNプラスミドを保有していた

屠場
牛の糞便
牛の表面

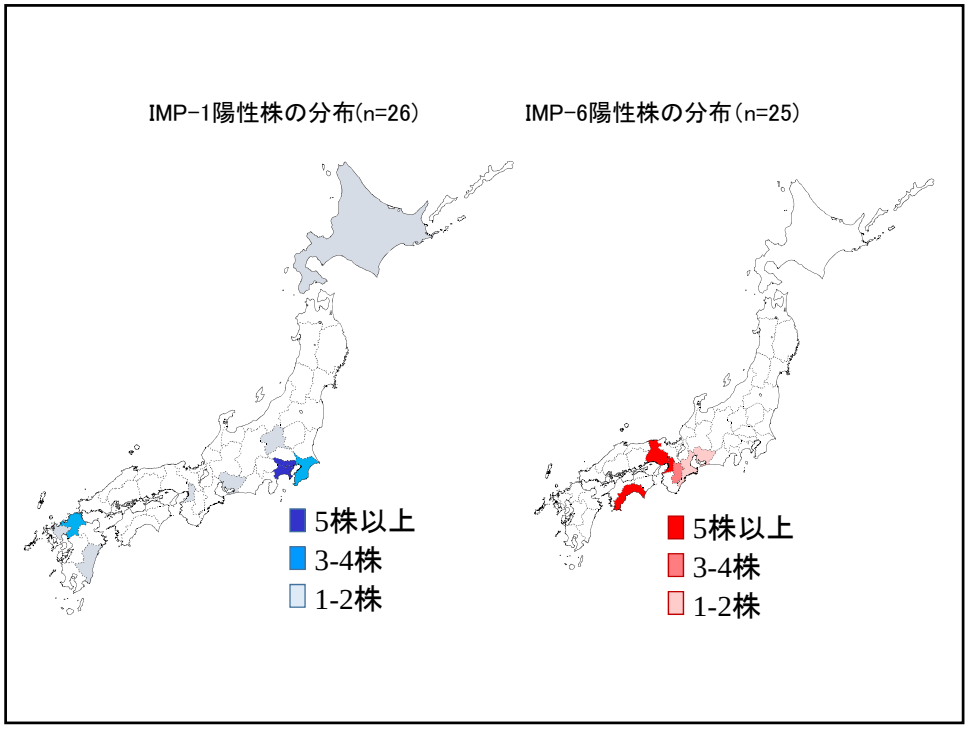
Table 3. Characteristics of CTX-M-2 β-lactamase–producing *Escherichia coli* isolated from cattle[a]

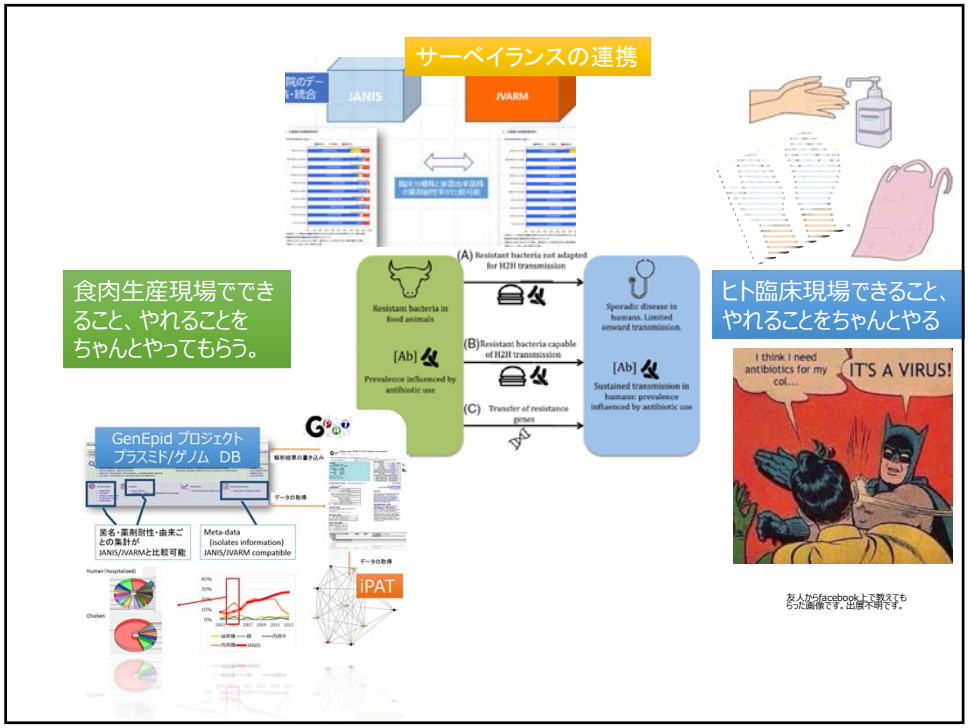
Strain	Source	β-lactamase[b]	lasmid profile (MDa)	Transferred plasmid (MDa)	Frequency of transfer	RAPD pattern
GS528	Feces 1	PC	33, 50, 86	33, 50	6×10^{-4}	A
GS542	Feces 2	PC	33, 50, 86	33, 50	2×10^{-4}	A
GS547	Feces 3	PC	33, 50, 86	33, 50	3×10^{-4}	A
GS553	Feces 4	PC and CS	33, 50, 61	33, 50	3×10^{-2}	B
GS554	Feces 4	PC and CS	33, 50	33, 50	2×10^{-1}	C
GS721	Feces 5	PC	33	33	9×10^{-2}	D
GS733	Feces 6	PC	33	33	2×10^{-1}	D
GS631	Swab[c] 1	PC	33, 86	33	5×10^{-1}	E
GS671	Swab 2	PC	33, 86	33	6×10^{-1}	E

[a]PC, penicillinase; CS, cephalosporinase; RAPD, random amplified polymorphic DNA.
[b]β-lactamases were detected by acidimetric β-lactamase test.
[c]Swab, surface swab of cattle carcass.

51,311bp

PCRで　CTX-M-2, IMP-1型陽性


IMP-1陽性株の分布(n=26)
5株以上
3-4株
1-2株
IMP-6陽性株の分布（n=25）
5株以上
3-4株
1-2株


サーベイランスの連携
JANIS
JVARM
食肉生産現場でできること、やれることをちゃんとやってもらう。
Resistant bacteria in food animals
[Ab]
Prevalence influenced by antibiotic use
(A) Resistant bacteria not adapted for H2H transmission
(B) Resistant bacteria capable of H2H transmission
(C) Transfer of resistance genes
Sporadic disease in humans. Limited onward transmission.
[Ab]
Sustained transmission in humans: prevalence influenced by antibiotic use
GenEpid プロジェクト
プラスミド/ゲノム DB
菌名・薬剤耐性・由来ごとの集計がJANIS/JVARMと比較可能
Meta-data (isolates information) JANIS/JVARM compatible
iPAT
ヒト臨床現場できること、やれることをちゃんとやる
I think I need antibiotics for my col...
IT'S A VIRUS!
友人からfacebook上で教えてもらった画像です。出展不明です。

謝辞

（敬称略）

動物医薬品検査所
濱本修一
小池良治
川西路子
比企基高

国立感染症研究所
渡邊治雄

細菌第2部
柴山恵吾
松井真理

病原体ゲノム解析研究センター
黒田誠
関塚剛史
山下明史