

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(地球規模保健課題解決推進のための研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 地球規模保健課題解決推進のための研究事業 日米医学協力計画
(英語) Research Program on the Challenges of Global Health Issues: U.S.-
Japan Cooperative Medical Sciences Program

補助事業課題名：(日本語) 日米医学協力計画を基軸としたアジア地域にまん延している
急性呼吸器感染症に関する研究
(英語) Research on acute respiratory infectious diseases endemic in Asia
through U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 細菌第二部 部長 柴山恵吾
所属 役職 氏名：(英語) Keigo Shibayama, Director, Department of Bacteriology II, National
Institute of Infectious Diseases

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

この研究では、アジア地域で公衆衛生上特に問題となっている急性呼吸器感染症を研究対象とした。また、H28年度からは近年世界的に問題となっている薬剤耐性についても研究対象とした。インフルエンザ、ならびに肺炎球菌、百日咳、マイコプラズマ、ヘモフィルスインフルエンザによる急性呼吸器感染症を研究対象として、日本及びアジアでの疫学を明らかにするとともに、病原体の基礎研究、新規検査法開発、新規ワクチン開発などの応用研究を進めることで、これらの感染症の制御のための手法を開発する。また、薬剤耐性については、アジア地域で実態を把握するためのサーベイランス手法を開発し、調査体制の構築を進めた。日米医学協力研究計画事業の急性呼吸器感染症部会の研究者がそれぞれの専門の課題について研究を推進した。

ベトナムでは、National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE)ならびに Military University Hospital と薬剤耐性菌に関する共同研究を進めた。ハノイで分離されたカルバペネム耐性 *Acinetobacter* 属菌 582 株の耐性遺伝子をスクリーニングしたところ 23 株(4%)でカルバペネマーゼ遺伝子 NDM-1 が検出され、さらにうち 18 株では IMP-1、OXA-58 など他のカルバペネマーゼ遺伝子も同時に保有していた。これら 18 株はカルバペネムの MIC も高いことがわかった。NDM-1 と IMP-1 を同時にもつカルバペネム耐性菌はこれが最初の報告である。NDM-1 をもつ株の遺伝型を調べたとこ

ろ、ある特定の型がハノイで拡散していることがわかった。今後このような株のさらなる拡散が危惧される。

中国については、薬剤耐性に関する国レベルのサーベイランス China Antimicrobial Resistance Surveillance System (CARSS)と情報交換体制を構築した。CARSSは北京大学臨床薬理研究所が集計、解析の実務を担当している。2015年にはCARSSは中国国内1,000以上の病院からおよそ200万株のデータを収集し解析した。今後、日本の薬剤耐性サーベイランス JANIS とのデータを継続的に比較していくこととした。また薬剤耐性の分子疫学研究については広州中山大学附属第6医院 Department of Clinical Laboratory の Liu Huanliang 教授と今後の共同研究を行うこととした。

カンボジアでは National Institute of Public Health (NIPH)の Microbiology Unit と共同でカンボジア国内の薬剤耐性菌の収集解析の体制構築をはじめた。カンボジア厚生省、WHO カンボジア事務所、Diagnostic Microbiology Development Program(DMDP)、Oxford University Medical Research Unit(COMRU)など関係機関と連携して今後薬剤耐性菌の収集を進めることとした。

インドでは Indian Council of Medical Research(ICMR)が薬剤耐性についてサーベイランスとゲノム解析に関する研究を進めているため、感染研と覚書を締結し、今後共同研究を進めることとした。

国内では、薬剤耐性ならびにマイコプラズマ、肺炎球菌等について基礎研究、疫学研究を行なった。院内感染対策について感染研は、多剤耐性アシネトバクター、多剤耐性緑膿菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による院内感染事例の調査を行い、リスクファクターを明らかにして感染を終息させた。マイコプラズマについては日本国内での薬剤耐性株の流行状況について分子疫学解析を行った。マイコプラズマは2011年の流行時にはマクロライド耐性が60-80%程度と報告されていたが、近年は流行している遺伝子型が変化し、耐性率も低下していることが明らかになってきた。

肺炎球菌については小児におけるワクチン導入後の血清型の変化を解析した。7価および13価の肺炎球菌ワクチンの導入にともない、肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症が減少したが、一方でワクチンにカバーされていない血清型の菌株の分離が増加していることがわかった。

その他、インフルエンザウイルスについては neuramidase に H275Y 変異をもつウイルスによる感染症例17例について解析を行ない、ウイルスは oseltamivir と peramivir に対する感受性が低下していたが临床上は zanamivir または laninamivir で治療された患者とでは、発熱期間に有意な差がないことがわかった。

以上の内容の一部については H29 年 2 月 6 日-9 日に韓国で開催された第 19 回汎太平洋新興感染症国際会議 (EID 国際会議) ならびに急性呼吸器感染症部会(ARI panel meeting)で発表し、米国側の研究者と情報交換を行なった。

This research project addresses issues of public health importance of acute respiratory infectious diseases (ARI) in the Asia-Pacific region. The subjects include influenza, pneumonia, pertussis, mycoplasma and other infectious diseases related to ARI. Antimicrobial resistance has also been included since 2016.

Antimicrobial resistance is an increasingly serious threat to public health, especially among developing countries where antimicrobials are often misused or overused without professional oversight, sanitary conditions are inadequate, and infection control is insufficient. New resistance mechanisms are emerging everywhere and spreading globally. We revealed that carbapenem resistance is endemic in Vietnam by collaboration with National Institute of Hygiene and Epidemiology and Military University Hospital. While carbapenem resistance rate of *Acinetobacter* spp. is approximately 2% in Japan, it is reported to be over 50% in Vietnam. We collected 582 carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from hospitals in Hanoi. We identified 23

isolates (4 %) that were NDM-1 positive, and among them 18 carried additional carbapenemase genes, including seven isolates carrying NDM-1, IMP-1, and OXA-58 with high MICs for carbapenems. We found the local clonal spread of *A. baumannii* carrying NDM-1 in hospitals in Hanoi.

In China, Beijing University is operating the national surveillance of antimicrobial resistance, China Antimicrobial Resistance Surveillance System (CARSS), which collects data of approximately 2 million bacterial isolates from more than 1,000 hospitals. In Japan we operate the national antimicrobial surveillance, JANIS. We agreed with CARSS to continue mutual exchange of information.

In Cambodia, they need strengthening laboratory capacity of antimicrobial susceptibility testing before starting research. We discussed with Ministry of Health of Cambodia, WHO office, Diagnostic Microbiology Development Program and Oxford University Medical Research Unit as well as Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. We agreed to support them applying for Fleming Fund and to start collection of resistant bacteria in collaboration.

In India, Indian Council of Medical Research (ICMR) is interested in developing national surveillance and molecular research of antimicrobial resistance. National Institute of Infectious Diseases (NIID) and ICMR signed the Letter of Intent at Indian embassy Tokyo, April 16, 2016. NIID and ICMR will cooperate to develop integrated surveillance program covering epidemiology data and genome data of antimicrobial resistance in each country.

In Japan researches of *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma* spp, *Streptococcus pneumoniae*, influenza virus and their antimicrobial resistance were done. We investigated outbreak cases caused by multidrug resistant *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. We identified risk factors and supported hospitals in their actions of infection control. Molecular epidemiological study of *M. pneumoniae* revealed that macrolide resistance has declined with change of predominant genotypes. A population-based surveillance of *S. pneumoniae* revealed significant decrease of invasive pneumococcal diseases after introduction of 7-valent and 13-valent vaccine. Influenza virus A/H1N1pdm09 possessing H275Y mutation in neuramidase protein was shown to be transmitted among community but the frequency remained low. The study suggested that effectiveness to oseltamivir/peramivir was retained among patients with H275Y virus infection.

These results were partially presented at 19th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim of U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program (USJCMSP) and Acute Respiratory Infections (ARI) Panel Meeting held at Seoul, Republic of Korea on Feb. 7-9, 2017.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 4 件)

1. Tran DN, Tran HH, Matsui M, Suzuki M, Suzuki S, Shibayama K, Pham TD, Van Phuong TT, Dang DA, Trinh HS, Loan CT, Nga LT, van Doorn HR, Wertheim HF. Emergence of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 and other carbapenemase-producing *Acinetobacter calcoaceticus*-*baumannii* complex among patients in hospitals in Ha Noi, Viet Nam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Feb;36(2):219-225.

2. Kanayama A, Kawahara R, Yamagishi T, Goto K, Kobaru Y, Takano M, Morisada K, Ukimura A, Kawanishi F, Tabuchi A, Matsui T, Oishi K. Successful control of an outbreak of GES-5 extended-spectrum β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term acute care hospital in Japan. *J Hosp Infect* 2016 93: 35-41.
3. Takeuchi N, Ohkusu M, Hoshino T, Naito S, Takaya A, Yamamoto T, Ishiwada N. Emergence of quinolone-resistant strains in *Streptococcus pneumoniae* isolated from paediatric patients since the approval of oral fluoroquinolones in Japan. *J Infect Chemother.* 2017 Apr;23(4):218-223
4. Hibino A, Kondo H, Masaki H, Tanabe Y, Sato I, Takemae N, Saito T, Zaraket H, Saito R. Community- and hospital-acquired infections with oseltamivir- and peramivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses during the 2015-2016 season in Japan.. *Virus genes.* 2017;53(1):89-94

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌等多剤耐性菌の状況、口頭、柴山恵吾、第90回日本感染症学会総会教育講演、仙台、4月16日
2. Importance of robust surveillance system across Asia, 口頭、Keigo Shibayama, WHO 主催 Bi-regional Technical Consultation on Antimicrobial Resistance in Asia, 東京, 15 April, 2016.
3. アジア地域での薬剤耐性サーベイランス体制構築と薬剤耐性菌研究について、口頭、柴山恵吾、新興再興事業・J-GRID 合同シンポジウム、東京、平成29年3月16日
4. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業の現状と今後の展望、口頭、柴山恵吾、第29回日本外科感染症学会総会、東京、平成28年12月1日
5. 日本における薬剤耐性サーベイランス JANIS について、口頭、柴山恵吾、第75回日本公衆衛生学会総会、大阪、平成28年10月28日
6. 2013-2014年、2015-2016年シーズンにオセルタミビル耐性株(H275Y変異)に罹患したインフルエンザ A/H1N1pdm09 患者の臨床像、口頭、齋藤玲子、日比野亮信、小田切崇、菖蒲川由郷、真崎宏則、佐藤勇、川島崇、麻生憲史、土橋佳子、田邊嘉也、木村眞司、小野靖彦、第65回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第63回日本化学療法学会 東日本支部総会、新潟、平成28年10月28日
7. P1 遺伝子 2b、2c 型の *M. pneumoniae* 株で見つかった細胞接着関連遺伝子 orf6 の変化、口頭、見理 剛、第43回日本マイコプラズマ学会学術集会、長崎、平成28年6月24-25日
8. Novel sequence variations in the cytoadherence-related orf6 gene of *Mycoplasma pneumoniae* ポスター、Tsuyoshi Kenri, 21st Congress of the International Organization for Mycoplasma, Brisbane, Australia, 3 - 7 July 2016.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 柴山恵吾、長崎大学主催第6回研修課程リフレッシャー講座にて、医師、看護師、検査技師等医療従事者向けに「薬剤耐性サーベイランスについて」の講演を行った。12月10日
2. 柴山恵吾、第36回 SCANIC 学術研究会において、医師、看護師、検査技師等医療従事者向けに「薬剤耐性(AMR)アクションプランと薬剤耐性サーベイランス(JANIS)について」の講演を行った。11月19日

3. 柴山恵吾、SRL フォーラムにて、医師、検査技師等医療従事者向けに日本における薬剤耐性菌サーベイランスについて講演を行なった。12月10日
4. 柴山恵吾、日本化学療法学会主催耐性菌シンポジウム2016にて、医師、看護師、検査技師等医療従事者向けに「人：院内感染対策サーベイランスから見えてくる事実」の講演を行った。12月24日
5. 柴山恵吾、JICA 研修にて外国人向けに National Surveillance of Antimicrobial Resistance in Japan の講演を行った。7月28日、11月17日
6. 柴山恵吾、カンボジア University of Pushisastra で、学生向けに日本の薬剤耐性のサーベイランスに関する講演を行った。1月31日

(4) 特許出願
該当なし。