

令和6年7月22日  
(氏名) 山岸 拓也

研究計画書

1. 研究の名称

抗菌薬に耐性を示す *Pseudomonas aeruginosa* 感染症の発生状況に関する研究

2. 研究の実施体制：

研究代表者 研究責任者	氏名	山岸 拓也
	所属・職名	国立感染症研究所薬剤耐性研究センター 第四室長 併任 実地疫学研究センター
	役割	研究全体の統括、研究デザイン、データの収集、解析及び解釈
研究分担者	氏名	塩本 高之
	所属・職名	国立感染症研究所実地疫学研究センター 第一室協力研究員
	役割	研究デザイン、関係機関等との調整、データの収集、解析及び解釈
研究分担者	氏名	黒須 一見
	所属・職名	国立感染症研究所薬剤耐性研究センター 第四室主任研究官
	役割	結果の解釈
研究分担者	氏名	中下 愛実
	所属・職名	国立感染症研究所薬剤耐性研究センター 第四室研究員
	役割	結果の解釈
研究分担者	氏名	大竹 正悟
	所属・職名	国立感染症研究所実地疫学研究センター 第一室研究員 併任 薬剤耐性研究センター 第七室研究員
	役割	結果の解釈
研究分担者	氏名	島田 智恵
	所属・職名	国立感染症研究所実地疫学研究センター 第一室長
	役割	結果の解釈
研究分担者	氏名	砂川 富正
	所属・職名	国立感染症研究所実地疫学研究センター センター長
	役割	結果の解釈
研究分担者	氏名	菅井 基行
	所属・職名	国立感染症研究所薬剤耐性研究センター センター長
	役割	結果の解釈
研究責任者	氏名	木村 慎吾
	所属・職名	石川県健康福祉部 地域医療推進室 室長
	役割	関係機関等との調整、結果の解釈

研究責任者	氏名	北川 恵美子
	所属・職名	石川県保健環境センター 健康・食品安全科学部 部長 (石川県感染症情報センター室員)
	役割	結果の解釈
研究責任者	氏名	越田 理恵
	所属・職名	金沢市福祉健康局 担当局長 (金沢市保健所 所長)
	役割	関係機関等との調整、結果の解釈
研究責任者	氏名	北谷 栞
	所属・職名	金沢大学附属病院 感染制御部
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	西 耕一
	所属・職名	石川県立中央病院 診療部長・呼吸器内科科長 (金沢大学医学部 臨床教授)
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	飯沼 由嗣
	所属・職名	金沢医科大学病院感染症科 科長 (金沢医科大学臨床感染症学 教授)
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	川崎 靖貴
	所属・職名	市立輪島病院 内科 医長
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	渡来 未佳子
	所属・職名	公立宇出津総合病院 中央検査室
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	櫻井 美幸
	所属・職名	公立能登総合病院 医療安全部 感染制御室
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	窪 亜紀
	所属・職名	恵寿総合病院 臨床検査課
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	西野 隆平
	所属・職名	公立羽咋病院 内科・感染制御室
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	新川 晶子
	所属・職名	石川県立こころの病院
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	梅田 由佳
	所属・職名	金沢市立病院 中央診療部 臨床検査室

	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	脊戸 香織
	所属・職名	地域医療機能推進機構 (JCHO) 金沢病院 感染管理認定看護師
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	上島 雅子
	所属・職名	医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	辻田 里美
	所属・職名	医療法人社団浅ノ川 金沢脳神経外科病院
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	太田 和秀
	所属・職名	国立病院機構金沢医療センター 小児科 部長
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	板尾 ひろみ
	所属・職名	社会福祉法人聖霊病院 金沢聖霊総合病院
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	大竹 茂樹
	所属・職名	社会医療法人財団董仙会 恵寿金沢病院
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	佐藤 正幸
	所属・職名	国立病院機構 医王病院 検査科
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	米澤 幸平
	所属・職名	医療法人社団橘会 整形外科米澤病院 診療部
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	下道 喜代美
	所属・職名	国家公務員共済組合連合会北陸病院 検査科
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	岡田 理香
	所属・職名	林病院 看護部
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	塩土 菜緒子
	所属・職名	公立松任中央病院 医療技術部 検査室
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	嶋田 由美子
	所属・職名	白山石川医療企業団 公立つるぎ病院
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	西野 孝宏
	所属・職名	久藤総合病院 検査部

	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	小谷口 みさき
	所属・職名	医療法人社団和楽仁 芳珠記念病院
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	高枝 正芳
	所属・職名	国民健康保険能美市立病院 医療安全管理部
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	関 秀俊
	所属・職名	小松こども医療福祉センター
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	喜田 恵
	所属・職名	やわたメディカルセンター 検査課
	役割	データ収集、結果の解釈
研究責任者	氏名	木村 浩
	所属・職名	加賀市医療センター
	役割	データ収集、結果の解釈

### 3. 研究の目的及び意義

*Pseudomonas aeruginosa* (以下、*P. aeruginosa*) は免疫不全者等にとって日和見感染症の原因となり、菌血症による30日死亡率は25-40%と高い<sup>1) 2)</sup>。生来、*P. aeruginosa*は複数のメカニズムにより耐性を示す抗菌薬が多く、感染症を引き起こした際に効果が期待できる抗菌薬が限定される。更に近年は、カルバペネム系を含むβ-ラクタム系抗菌薬を分解するカルバペネマーゼを産生する株も国内外で分離されており、治療の選択肢が更に限定されることから、対策が急務である。

世界保健機関は、「新規抗菌薬の研究開発のための優先病原体リスト」(2017年)において、カルバペネム耐性緑膿菌 (Carbapenem Resistant *P. aeruginosa*, 以下、CRPA) を最も優先度の高い病原体の1つに位置付けている<sup>3)</sup>。また、2023年4月に公開されたわが国の薬剤耐性対策アクションプラン (以下、アクションプラン) においては、*P. aeruginosa*におけるカルバペネム耐性率の低下 (3%以下) が達成目標の1つに掲げられており、注意すべき細菌の1つである<sup>4)</sup>。

わが国の、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に基づく、感染症発生動向調査においては、広域β-ラクタム剤、アミノ配糖体、フルオロキノロンの3系統の抗菌薬全てに対して耐性を示すことを届出基準とした薬剤耐性緑膿菌 (Multi drug-resistant *P. aeruginosa*, 以下、MDRP) 感染症を対象としている<sup>5)</sup>。MDRP感染症は感染症法が施行された1999年4月から5類定点把握対象疾患として基幹定点医療機関から月毎に届出されており、その年別定点あたり報告数は、2003年の最大値 (1.62) 以降は減少傾向で、2021年では0.25となった<sup>6)</sup>。一方、CRPA感染症は感染症発生動向調査においては報告対象とされておらず、任意の医療機関が参加する院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance, 以下、JANIS) において、保菌例を含めたCRPAやMDRPの分離状況等について調査がなされているものの、感染症の発生頻度や患者背景等については把握できていない。

感染症発生動向調査における近年の動向を踏まえ、本感染症についてより詳細な情報を把握し、対策を推し進めるべく、アクションプランにおいて「薬剤耐性緑膿菌感染症の全数把握の必要性及び妥当性の検討」への取組が明記された。取り組みを遂行するにあたり、感染症例数や死亡症例数等の検討が必要であるが、現時点ではそれらの検討に足るデータは乏しい。

そこで本研究では、わが国の人口の1%をカバーし、中核市である金沢市、2つの大学病院や感染症指定医療機関及び県医師会等医療関係者が石川県庁を中心に密に連携していることから、研究を遂行する土壌がある程度備わっていると考えられた、かつ研究分担者の地元自治体であり、行政機関や病院からの理解及び協力が比較的得られやすいと考えられた石川県をフィールドとし、CRPA及びMDRP感染症の発生状況について検討を行う。

#### 4. 研究の方法

##### 1) CRPA 及びMDRP の保菌症例数及び感染症例数の把握

- ・研究デザイン：横断研究
- ・調査対象：石川県内の全ての病院 89 施設<sup>7)</sup>
- ・方法：質問紙法

2024 年（本倫理審査終了後）に、石川県への連絡の後、上記対象病院へ質問紙を送付し、回答を収集

##### ・調査項目：

- ① 病院の基本情報（許可病床数、感染症対策向上加算の状況、感染制御チームの有無、病院内細菌検査室の有無、CRPA が入院患者から分離された際のスクリーニング検査実施の有無、MDRP が入院患者から分離された際のスクリーニング検査実施の有無等）
- ② 過去6年間（2018年1月～2023年12月）の各年における、総入院患者数
- ③ ②のうち、各年における、培養検査検体提出患者数
- ④ ③のうち、各年における、*P. aeruginosa* が分離された患者数
- ⑤ ④のうち、各年における、CRPA が分離された患者数
- ⑥ ④のうち、各年における、MDRP が分離された患者数
- ⑦ ⑤のうち、各年における、分離された CRPA が起因为菌とされなかった患者数（CRPA 保菌症例数）
- ⑧ ⑦のうち、メロペネム耐性 *P. aeruginosa* 保菌患者数
- ⑨ ⑤のうち、各年における、分離された CRPA が起因为菌とされた患者数（CRPA 感染症の症例数）
- ⑩ ⑨のうち、メロペネム耐性 *P. aeruginosa* 感染症患者数
- ⑪ ⑥のうち、各年における、分離された MDRP が起因为菌とされなかった患者数（MDRP 保菌症例数）
- ⑫ ⑥のうち、各年における、分離された MDRP が起因为菌とされた患者数（MDRP 感染症の症例数）
- ⑬ 4. 2) への協力の可否

※CRPA 及びMDRP の判定基準に関しては JANIS での基準に従うものとする。

- ・サンプルサイズの推定：

2022年のJANIS集計報告(検査部門(入院検体))によると、JANIS参加医療機関から報告された*P. aeruginosa*が分離された患者数は全国で、検体提出患者2,875,113人中202,196人であった<sup>8)</sup>。また、同報告においてCRPAが分離された患者数は全国で、検体提出患者2,875,113人中20,789人であった<sup>8)</sup>。したがって、母比率は、CRPAが分離された患者数20,789人を*P. aeruginosa*が分離された患者数202,196人で除し、10%と推定された。これはJANISにおける都道府県別集計報告のうち石川県のみデータを用いても同様の結果であった<sup>8)</sup>。推定母比率:10%、信頼区間:95%、誤差範囲:4%として、CRPAが分離される患者数についてサンプルサイズの推定を行ったところ、217人であった。

CRPAの分離頻度についても2022年のJANIS集計報告(検査部門(入院検体))のデータを用いて推定した。すなわち、全国のJANIS参加医療機関から報告されたCRPAが分離された患者数20,789人を集計対象医療機関数2,289機関で除し、CRPAの分離頻度は9名/病院/年と推定され、上記と同様に石川県のみデータを用いても結果は変わらなかった<sup>8)</sup>。したがって、本研究を進めるにあたり、少なくとも25病院の協力が必要と考えられる。石川県の公開情報によると、石川県内に病院は89施設ある<sup>7)</sup>。アンケートの回収率については類似の研究<sup>9)</sup>を参考に30%とすると回答は30施設程度と推定され、必要なサンプルサイズは得られると見込んでいる。患者数が極めて少ないことが予想されるMDRPについては、Power analysisは行っていない。

## 2) CRPA若しくはMDRP感染症の転帰及び患者背景の把握

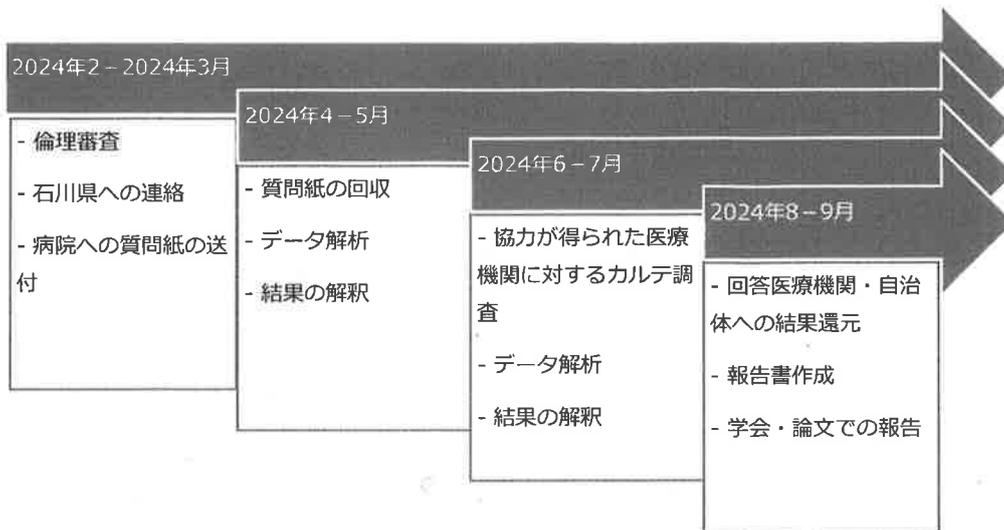
- ・研究デザイン:後方視コホート研究
- ・調査対象:4.1)の質問紙にて協力可能と回答とした病院に入院した方で、かつ、CRPA若しくはMDRP感染症と診断された患者
- ・研究方法:

CRPA若しくはMDRP感染症患者について、電子カルテから情報を収集する。情報収集の方法は、原則、協力いただく病院の研究協力者(主治医、インфекションコントロールドクター(ICD)、感染管理看護師(ICN)、臨床検査技師または感染対策室職員等)に記載を依頼する。

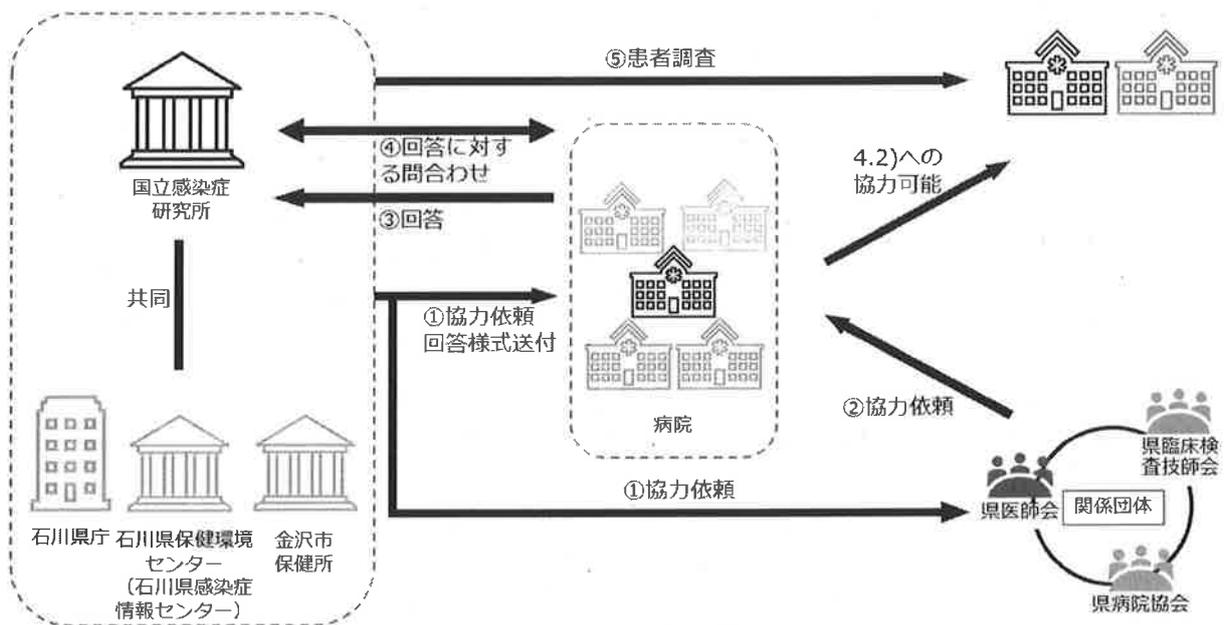
- ・調査項目:

CRPA若しくはMDRPが分離された検体名、基礎疾患、ICU入室歴、30日以内院内死亡の有無等。ただし、個人が特定される情報は含めない。

### 【流れ図(イメージ)】



【実施スキーム (イメージ)】



5. 研究期間

倫理審査承認後より令和10年(2028年)3月31日まで

6. 研究対象者の選定方針

4. 1) については、石川県下の病院で薬剤耐性菌の診療や検査等を担当する医療従事者や入院者数等を管理していると思われる病院関係者を回答者として想定している。4. 2) については、調査協力に同意した病院におけるCRPA 若しくはMDRP 感染症患者を対象とし、当該患者の主治医又は感染対策に従事する者が対応する。

7. 研究の科学的合理性の根拠

本研究におけるCRPA 及びMDRP の判定基準は、JANIS における基準に従うものとしており、

それは感染症発生动向調査における基準と同じである。そのため、本研究の結果を今後のサーベイランスの検討材料として用いるのに妥当と考えられる。このことは、石川県における CRPA 及び MDRP 感染症の実態把握という点で、感染対策や抗菌薬適正使用の評価、ひいてはわが国の AMR 対策アクションプランの指標の参考にもなりうるものである。

#### 8. インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は、公衆衛生上の目的のもと、結果を匿名化し、個人が特定されない形で研究として発表していくことに関し、インフォームド・コンセントを研究対象者の関係者より得ることは難しい状況のため、研究実施について国立感染症研究所ホームページ「インフォームド・コンセントの手続等の簡略化等に伴う研究内容のお知らせについて」で研究内容等情報を開示し、併せて、病院のホームページにおいても同様の情報を掲載する等により、研究参加取り止めに希望される研究対象者の関係者が、研究責任者に連絡することで、対応できる体制とした。

なお、本稿の4. 1)「CRPA 及び MDRP の保菌症例数及び感染症例数の把握」は、既存試料を用いず、また、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第3 適用範囲の1ウ③既に作成されている匿名加工情報に該当するため、本項目に該当しない。

#### 9. 個人情報等の取扱い

研究で収集した情報や用いた様式及び研究業務で発生した印刷文書等の資料は、電子錠で入室が制限された国立感染症研究所戸山庁舎あるいは飯田橋オフィスの施錠できる棚や机の引き出しに保管する。データベースは、同施設内で施錠できる室内に設置されたコンピューターのハードディスクに保管し、コンピューター及びハードディスクはパスワードにて保護される。パスワードは、研究代表者が責任者となり、研究代表者若しくは研究分担者が適切に管理する。研究で収集した情報は、研究終了後5年間保管し、その後、廃棄する。いずれの資料も物理的に内容の読取りが不可能な状態にした後で廃棄する。

また、研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないよう配慮する。

#### 10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

新たに試料・情報を取得する研究ではなく、また、研究成果の公表に際しては、個人が特定されることのないよう配慮するため、該当しない。ただし、既存の試料・情報の取得にあたり、必要以上に収集しないよう留意する。

##### 11. 試料・情報の保管及び破棄の方法

情報が提供されるに当たり適切な手続きが取られていること等を確認の上、記録を作成し、研究終了報告日から5年を経過した日までの期間、記録を保管する。その後、個人を特定できない状態のまま廃棄する。

##### 12. 研究機関の長への報告内容及び方法

「研究報告書」を提出することとする。

### 13. 研究の資金源

令和5-7年度新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「国内外の薬剤耐性菌による集団発生対策及び適正使用等の対策・評価に資する研究」（代表都築慎也、分担山岸拓也、10156101）より支弁

### 14. 当該研究の資金源に関する「利益相反管理委員会」への「経済的利益自己申告書」提出の有無

提出予定

### 15. 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は、論文や学会等で発表し、社会に還元する。本研究で得られた成果の論文発表の際の筆頭著者、共著者及びその順に関しては、研究代表者、研究責任者及び研究分担者が協議の上、決定する。また、研究を終了した際には、遅滞なく、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表する。

### 16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究代表者が対応する。

### 17. インフォームド・アセントを得る手続

「8. インフォームド・コンセントを受ける手続等」と同様とする。

### 18. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況において研究を実施しようとする場合には、実施するための要件の全てを満たしていることについて判断する方法

本研究には該当しない。

### 19. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究には該当しない。

### 20. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究には該当しない。

### 21. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究には該当しない。

### 22. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究には該当しない。

23. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む。)の取扱い

本研究には該当しない。

24. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法  
本研究には該当しない。

25. モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順  
本研究には該当しない。

## 26. 引用文献

- 1) Babich T, Naucner P, Valik JK, et al. Risk factors for mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a retrospective multicentre study.<sup>1</sup> Int J Antimicrob Agents. 2020; 55: 105847.
- 2) Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis. 2003; 37: 745-51.
- 3) World Health Organization, WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. [Accessed 23 Oct 2023]. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- 4) The Government of Japan. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR) 2023-2027. 2023. [Accessed 23 Oct 2023]. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001096228.pdf>
- 5) 厚生労働省. 感染症法に基づく医師の届出のお願い、49 薬剤耐性緑膿菌感染症. [Accessed 23 Oct 2022]. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html>
- 6) 国立感染症研究所. 発生動向調査年別一覧(定点把握). [Accessed 23 Oct 2023]. <http://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/11532-report-jb2021.html>
- 7) 石川県. いしかわオープンデータカタログ. [Accessed 19 Jul 2024]. [https://ishikawa-datapf.jp/ckan/dataset/170003\\_hospital\\_1\\_byouin](https://ishikawa-datapf.jp/ckan/dataset/170003_hospital_1_byouin)
- 8) 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業検査部門公開情報2022年年報
- 9) 国立保健医療科学院. 厚生労働科学研究「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークを強化するための研究」分担報告書, 薬剤耐性菌検査手法の精度管理と病原体サーベイランスの活用 ～千葉県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症患者数の推計と感染対策の実施状況～. [Accessed 13 Dec 2023]. [https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report\\_pdf/202019010A-buntan3.pdf](https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202019010A-buntan3.pdf)

変更履歴

第1稿 2023年12月13日

第2稿 2024年3月18日

第3稿 2024年7月22日

---