

研究計画書

1. 研究の名称：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の治療抗菌薬と予後の相関解析

2. 研究の実施体制：国立感染症研究所

研究責任者	氏名	鈴木里和
	所属・	薬剤耐性研究センター
	職名	室長
研究分担者	氏名	松井真理
	所属	薬剤耐性研究センター
	職名	主任研究官
研究分担者	氏名	稲嶺由羽
	所属	薬剤耐性研究センター
	役割	非常勤研究員
研究分担者	氏名	藤井英里
	所属	実地疫学研究センター
	役割	主任研究官
試料・情報の提供を行う機関	本研究に参加する医療機関（以下研究参加医療機関）	
	役割	医療の提供を目的として記録された情報（診療録・看護記録・投薬歴など）および、分離された病原体（カルバペネム耐性腸内細菌目細菌）の提供。
試料・情報の提供を行う機関	本研究に参加する地方衛生研究所	
	役割	上記の研究参加医療機関より、法令に基づき菌株（カルバペネム耐性腸内細菌目細菌）の提供を受け、保管していた場合、その菌株および既存の試験結果を提供する。

3. 研究の目的及び意義

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症は感染症法における5類全数把握疾患であり、全都道府県より年間約2000例が報告されている。わが国のCREは諸外国とは菌種の分布や薬剤耐性機序が異なるため、海外の治療ガイドラインは国内症例の多くに適応できない。一方で、わが国独自の治療ガイドラインを作成するためには、国内症例の臨床研究データが不足している。

近年、CREなどの薬剤耐性グラム陰性菌感染症を対象とした新規抗菌薬の上市がつつき、治療戦略の大きな転換点を迎えている。これらの新規抗菌薬の薬剤耐性出現を最大限防ぐためにも、従来の抗菌薬で治療可能な症例と、新規抗菌薬で治療すべき症例との鑑別を行い、その適正使用を促進することが重要である。

本研究では、CRE感染症として保健所に届出された症例の臨床情報や治療成績および分離菌株の薬剤感受性と薬剤耐性遺伝子の統合的解析を行い、我が国におけるCRE感染症の抗菌

薬治療と臨床予後の相関を検証することで、新規抗菌薬の適正使用を踏まえた薬剤耐性菌感染症治療の最適化に必要な知見を得ることを目的とする。

また、CRE 感染症届出票の記載内容の精度については、これまで調査研究が実施されたことが無く、その情報の正確性等は不明であった。本研究によりそれらが明らかとなり、サーベイランスデータの解釈やそれに基づく届出情報の改善に資する知見が期待される。

4. 研究の方法

(ア) 研究のデザイン

コホート研究

(イ) 予定対象者数 約 1400 例

推計根拠：感染症法における CRE 感染症報告患者数約 2000 人/年

2019 年 1 月~2023 年 12 月までの届出患者約 10,000 人のうち約 10%

2024 年 1 月~2024 年 12 月までの届出患者約 2,000 人のうち約 20%

(ウ) 患者の臨床情報の収集方法と項目、解析手法

収集方法

地方厚生局のホームページに公開されている保険医療機関のうち、一般病床が 20 床以上の医療機関（約 5600 施設）を主な対象とし、リーフレットの郵送により本研究について周知する。また、感染症学会などの関連学会におけるリーフレットの配布等により継続的に広報活動を行う。

これらを経て同意を得られた研究参加医療機関に対して「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」第 12 条第 1 項の規定に基づき、医師による届出が 2019 年 1 月以降に行われた CRE 感染症症例について、

①保健所に提出された感染症発生動向調査の届出票（既存情報）

②診療録等より得られる治療成績を含む臨床情報（既存情報）

③分離菌株（既存菌株・ヒト由来の試料を含まない）

の提供を依頼する。

なお、③分離菌株については、厚生労働省健康局結核感染症課長（健感発 0328 第 4 号）により感染症法第 15 条第 3 項第八号の規定に基づいて、分離菌株が地方衛生研究所等で試験検査が実施されたのち保管されていた場合は、参加医療機関の同意のもと、地方衛生研究所より収集する。研究参加医療機関において菌株が保存されており、地方衛生研究所からの提供が困難である場合は、研究参加医療機関より収集する。

収集項目

①感染症発生動向調査の届出票に記載された情報（CRE 感染症届出票）

年齢・性別・症状・診断方法（分離検体情報を含む）・感染原因・感染経路・感染地

域・診断年月日・感染と推定される年月日・発病年月日・死亡年月日
②臨床情報調査票を用いた研究参加医療機関の患者診療録などからの情報
(臨床情報調査票)

年齢・性別・体重・腎機能・居住地・基礎疾患、90日以内の入院歴/抗菌薬使用・免疫抑制剤使用歴・入院病名・CRE感染症診断名・デバイス留置および外科処置の有無・CRE検出日・陰性確認の有無・CRE検出検体採取日・CREに関する抗菌薬投与歴・重症度・ICU入室/気管挿管/緊急透析導入有無・転帰・入退院時のADL・死亡理由・退院先・経過など

解析手法

- ① CRE感染症の治療に用いられた抗菌薬の種類・投与量・投与期間と予後との関連について、基礎疾患・CRE感染症の重症度を加味した相関解析を行う。さらに、医療機関で測定された分離菌株の薬剤感受性及び下記③のゲノム解析と感染症研究所において測定された薬剤感受性結果を統合し、最も予後に影響する要因を明らかにする。
- ② 感染症発生動向調査の届出票情報と症例調査票の臨床情報を比較解析することで、発生動向調査届出時の死亡例が実際の臨床予後をどの程度反映するのか、届出された感染症の診断名や感染経路・感染地域がどの程度実態を反映しているのかを検証する。
- ③ 分離菌株については、微量液体希釈法、Etest（濃度勾配法）、ディスク拡散法等による薬剤感受性試験、および全ゲノム解析を実施し、菌種同定・網羅的耐性遺伝子の検索、Multilocus sequence typing（MLST）などのタイピング解析を実施する。

5. 研究期間

令和6年（2024年）承認日から令和7年（2025年）3月31日まで

6. 研究対象者の選定方針

感染症法に基づく5類全数把握疾患であるCRE感染症届出患者のうち、医療機関が研究協力を同意し、既存情報の提供に同意した症例。

7. 研究の科学的合理性の根拠

我が国のCREは欧州や米国とは菌種や薬剤耐性遺伝子の種類が異なり国内症例の治療成績に基づく治療戦略が必要である。しかし国内例について、治療に用いられた抗菌薬とその臨床予後との相関についての研究報告は限定的であり、CRE感染症に対する抗菌薬治療の標準化はされていない。

8. インフォームドコンセントを受ける手続等

本研究は、人体から取得された試料を用いず、当該研究に用いられる情報は要配慮個人情報のふくまれない匿名加工情報であるため、インフォームド・コンセントをうけることなく情報を使用するが、研究参加医療機関においてオプトアウトを実施する。

研究参加医療機関は情報の提供に関する報告書および記録を作成し、情報を提供した日から3年を経過した日までの期間保管する。

国立感染症研究所は研究参加医療機関より試料・情報の提供記録を作成し、医療機関において作成された情報の提供に関する記録とともに、提供を受けた日から5年を経過した日までの期間保管する。保管方法は、11. 試料情報の保管及び破棄の方法と同等とする。

9. 個人情報等の取扱い

個人情報及び個人識別符号は研究協力医療機関において削除され、対応表も作成しない。研究参加医療機関における個人情報の管理については 11. 試料情報の保管及び破棄の方法を参照し実施する。

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

研究対象者に生じる負担および予測されるリスクは無く、また、直接的な利益も無い。

11. 試料情報の保管及び破棄の方法

紙媒体の情報は、国立感染症研究所薬剤耐性研究センター内のカードキーで入退室が管理された部屋にて、施錠可能なキャビネット等に保管研究責任者が管理する。電子情報は、同室に筐体を管理するアクセス制限をかけた HD 内にて管理する。また、電子化された症例情報は国立研究開発法人 国立国際医療研究センター (NCGM) 臨床研究センター JCRAC 運営部 臨床データ管理室が運営する臨床情報管理システム (Da. Capo) にて管理する。Da. Capo. へのアクセスはユーザーID 及びパスワードを用いたアクセス管理が実施されている。

研究終了後、電子データはDVD-R などに記録し、国立感染症研究所の施錠可能なキャビネットにて保管する。研究のデータの保管期間は、結果公表後最低5年間とし、期間終了後は情報保全の必要性を検討後、保管期間を延長する。

データ保管期間終了後は、電子データは記録媒体を物理的に破壊・紙媒体もシュレッダーなどで破砕し破棄する。

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。

13. 研究の資金源

日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 薬剤耐性菌のサーベイランス強化および薬剤耐性菌の総合的な対策に資する研究 (研究代表者 菅井基行)

厚生労働科学研究費「わが国の病原体検査の標準化と基盤強化、ならびに、公衆衛生上重要な感染症の国内検査体制維持強化に資する研究」(研究代表者宮崎義継)

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

提出済み

15. 研究に関する情報公開の方法

本研究での研究成果は、学会での発表および論文により学術誌への発表を行う。これらに加え、病原体検出情報 (IASR) や国立感染症研究所のホームページで公表する。

16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

問い合わせへは国立感染症研究所薬剤耐性研究センターにて対応する。研究対象者 (患者) からの相談の可能性は極めて低く、かつ患者が CRE 感染症と診断されていたとしても本研究の対象者であったかは不明であり個別の相談への回答は困難である。一方、CRE 感染症の患者報告を行った医師及び医療機関からの相談は、可能性は極めて低いものありうると考える。その場合、該当する保健所・地方衛生研究所と情報共有し対応を行う。

一方、提供元保有個人情報についての相談は試料・情報の提供機関である研究参加医療機関において行う。

17. インフォームドアセントを得る手続

該当せず

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

該当せず

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

該当せず

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

該当せず

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

該当せず

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

該当せず

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

該当せず

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
該当せず

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
該当せず