

研究計画書

研究名：在ミャンマー日本人を対象としたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の保菌調査

1. 研究目的

薬剤耐性菌の台頭が世界の公衆衛生の脅威となっている。我々はこれまでにアジア最後のフロンティアとして注目を浴びているミャンマー連邦共和国において、特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) に着目して調査を実施してきた。その結果、入院患者や環境排水等から、日本国内ではみられない高頻度に高度耐性化した CRE が検出されることが判明した。日本企業のミャンマー進出はスピードアップしており、ミャンマーに駐在する日本人も増加の一途である。本研究では、在ミャンマー日本人における CRE の保菌状況を調査することで、世界的な CRE の問題をさらに顕在化させるとともに、在外日本人保護の必要性についても検討する。

2. 研究の背景と意義

薬剤耐性菌の台頭が世界の公衆衛生の脅威となっている。特に東南アジア諸国では抗生物質の不適切使用、検査体制の不備、不十分な感染予防策等の理由から、爆発的に拡散している。中でもカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*, CRE) は最も危険な薬剤耐性菌と認識され、国際協力を基本とした対策が必要とされている (J Infect Dis. 2017;215(suppl_1):S28-S36.)。

我々はこれまでにアジア最後のフロンティアとして注目を浴びているミャンマー連邦共和国において、CRE の調査を実施してきた。その結果、入院患者や環境排水等から、日本国内ではみられない高頻度に高度耐性化した CRE が検出されることが判明した (PLoS One. 2017;12(9):e0184720.)。また、耐性菌の検出状況や遺伝子解析の結果等から、CRE は広くミャンマーの市中環境にも蔓延していると推測している。CRE は食事摂取等に伴い、経口的に腸管内に保菌される。平時は無症状で健康被害を起こすことはないが、抗菌薬使用や健康状態の悪化等が誘因となり全身感染症を引き起こす可能性がある。多剤耐性化した CRE に対する有効な抗菌薬治療は難しく、CRE 感染症の死亡率は極めて高い。ま

た、CRE 保菌者が無症状のまま帰国し国内で水平伝播させる可能性も高い。

国際化に伴い、日本企業のミャンマーへの投資が盛んとなり、同国に駐在する日本人も増加の一途である。本研究では、在ミャンマー日本人における CRE の保菌状況を調査する。在外日本人保護の必要性について検討するとともに、国内への薬剤耐性菌の持ち込みリスクを推測する。

3. 被験者の選択あるいは対象

目標症例数：200 症例

根拠：保菌率を算出するために十分な検体数とするため。

対象群：ミャンマー在住の日本人

募集方法：ミャンマーでの講演会等で募集する。

ミャンマーの日本人コミュニティに呼びかける。

4. 研究の方法

○検体採取と情報収集

研究の趣旨に同意し、インフォームドコンセント（もしくはアセント）が得られた後、検体採取容器（ESwab®, Copan, <http://products.copangroup.com/index.php/products/clinical/eswab>)を配布し、自然排泄された便を本人に採取してもらう。同時に、年齢・性別・ミャンマー滞在歴・内服薬等の情報をアンケート方式で収集する（別紙参照）。収集検体は、研究責任者が 4°C で保存し、WHO の感染性物質の輸送規則に関するガイダンスに則った方法で大阪大学医学部附属病院に送付する。個人情報も研究責任者が管理し感染制御部で保管する。日本へ送付された検体は、感染制御学講座研究室で耐性菌用スクリーニング培地を使用して培養し、得られた細菌コロニーを単離する。CRE 疑い株に対しては、PCR および塩基配列のシーケンス検査でカルバペネム耐性遺伝子の確認を行う。

○研究協力者の募集とインフォームドコンセント（アセント）について

研究被験者は、ミャンマーで開催される日本人対象の講演会で募集、もしくは日本人コミュニティに研究責任者が呼びかける。別紙の説明用紙に沿って説明を行い、別紙同意書を用いて同意の取得を行い（インフォームドコンセント）、同意を得られた場合にのみ検体を採取する。20 歳未満の未成年者については保

護者のアセントが得られた場合に対象とする。

○倫理委員会による承認について

本研究は、大阪大学医学部附属病院の観察研究倫理審査会による承認を得た上で行われる。

5. 健康被害発生時の対処方法

本研究において採取するサンプルは、糞便検体であり、侵襲が発生することはありません。健康被害が発生しえないので、対処方法は検討していません。

6. 個人情報の保護方法

便中に CRE が保菌していることが判明し、研究参加者が検査結果の開示を希望している場合には、本人に検査結果を返却する必要があります。そのため匿名化は行わず、研究参加者の背景情報・リスト・同意書は研究責任者が管理します。本研究では、病原性の細菌についての解析は行わないので、被験者に病的状態が明らかになることはありません。

個人情報等の安全管理目的に、物理的安全管理（データ管理 PC は感染制御部内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）、技術的安全管理（データ管理 PC へのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）、組織的安全管理（個人情報の取扱の制限と権限を研究責任者・研究分担者に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）を行う。

7. 利益相反の有無

本研究の実施に際し、特に問題となる利益相反関係はありません。

8. データの二次利用について

本研究において得られた個人情報は本研究においてのみ使用し、二次利用は行いません。一方で、検出された菌株は、既知の臨床由来株との比較を行うため細菌ゲノム解析を行う可能性があります。その場合、個人情報は匿名化して菌株のみを提供します。試料は、論文等の発表から5年保管し、適切に廃棄します。また、

データは論文等の発表から10年保管し、その後は登録番号等を消去し医療廃棄物として廃棄する。

9. データ・検体の提供について

本研究では、研究責任者により便検体および背景情報が収集され、阪大病院感染制御部に WHO の感染性物質の輸送規則に関するガイダンスに則った方法で送付される。阪大病院感染制御部では検査が行われた後は、外部研究機関へのデータ提供は行わない。

10. 研究組織

研究責任者：萩谷 英大 大阪大学医学部附属病院感染制御学講座 助教

研究分担者

朝野 和典 感染制御学講座 教授

明田 幸宏 感染制御学講座 講師

吉田 寿雄 感染制御学講座 助教

山本 倫久 感染制御学講座 医員

研究事務局：大阪大学医学部附属病院 感染制御部

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL : 06-6879-5093 FAX : 06-6879-5094

11. 研究成果の発表方法

本研究の成果は国際・国内学会発表及び論文発表を予定している。その際、個人を識別できる情報は一切含まない。