

令和5年度衛生研究所研究課題外部専門家との意見交換結果報告書

1 意見交換開催日

令和5年9月27日（水）

2 外部専門家名簿

所属・役職	氏名
千葉大学真菌医学研究センター 感染症制御分野 教授	石和田 稔彦
医療法人社団翠会 蓮根ひまわり苑 施設長	小川 康恭
(独立行政法人労働安全衛生総合研究所 元理事長)	
国立感染症研究所感染症疫学センター センター長	鈴木 基

(敬称略 五十音順)

3 意見及び対応方針

次項のとおり

(1) 事前評価

研究課題番号	05-01
研究課題名	千葉県内で分離されたV a n B型バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の分子疫学的解析方法の検討
研究期間	令和5年度～令和7年度
研究概要	<p>1 当該研究が必要と考えた経緯</p> <p>世界的な薬剤耐性菌の増加を受け本邦においても薬剤耐性 (AMR) アクションプランが決定され、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は2027年に罹患数を80人以下にするという数値目標が設定された。国内で問題になる主なVREは、V a n A型、 V a n B型だが Mobile genetic elements (MGE s) 上にバンコマイシン耐性遺伝子が存在し菌株間、菌種間をまたいで遺伝子を伝達する事がわかっている。</p> <p>2022年に千葉県内の葛南地域4市5医療施設の患者より分離されたVRE47株は全てv a n B遺伝子保有の <i>Enterococcus faecium</i> と同定された。関連が疑われたため、パルスフィールド電気泳動法(PFGE)により菌株の比較を行ったが、複数施設から分離された菌株で類似性が確認された一方、同一施設から分離された菌株で類似性がみられない等解釈に苦慮する結果となった。そこで、本研究ではこれらの菌株のMGE s領域を比較することで、VREの集団感染が発生した際に新たな分子疫学的解析方法として活用できるかを検討する。</p> <p>2 研究の準備状況 (先行研究等を含む)</p> <p>(1) 保有するMGEsの同定</p> <p>2022年に千葉県内で分離されたVRE47株のうち、PFGEにおいて類似性の低いクラスターに所属したそれぞれの代表株を含む10株についてT n 5 3 8 2というMGE s を保有することがPCR検査で確認された。</p> <p>v a n B遺伝子を含むT n 5 3 8 2は韓国(Letters in Applied Microbiology, 36, pp. 186-190, 2003)や台湾(Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 49, No. 9, pp. 3937-3939, 2005)でも <i>E. faecium</i> から分離され各々特徴的な塩基配列の挿入が確認されている。またオランダの研究では、院内感染が疑われたV a n B型 <i>E. faecium</i></p>

36株について全ゲノムシーケンスを実施し、MGESの型別結果により複数のアウトブレイクの発生を結論づけている。(Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Vol. 73, Issue 12, pp. 3259-3267, 2018)

(2) プライマーの設計

データベース (National Center for Biotechnology Information, NCBI) より Tn5382 を保有する *E. faecium* のゲノム情報 (レファレンスゲノム) を取得した。取得したゲノム情報をもとに、プライマー設計ソフトウェア (Primer3Plus) を用いて VanB 遺伝子を含む Tn5382 領域 (約 34kbp) を増幅するのに適切なプライマーセットの候補を複数作製した。

(3) PCR反応の検討

2022年度分離されたVREのうち、PFGEにおいて類似性の低い2株からDNAを抽出しテンプレートとして使用した。

設計したプライマーを用いPCR反応を実施した。約7000bpの増幅産物を目的としたプライマーペアの検討から開始し、現在までに約33kbpの増幅産物をアガロースゲルを用いて確認した。

(4) 次世代シーケンサー (NGS: Miseq) による確認

PCR反応により得られた増幅産物を精製し、NGSにより確認した。得られた加工前のデータを薬剤耐性遺伝子検出ツール (Center for Genomic Epidemiology, ResFinder4.1) で解析したところ、VanBとその関連遺伝子が検出された。

3 研究の最終像

本研究により、同様の検体を次世代シーケンサー (NGS: Miseq) を用い全ゲノムシーケンスを実施するより低いコストでの疫学解析が可能となる。

また、VanB遺伝子を保有するVREの検出時、近隣の医療施設との関連事例か、該当する医療施設の単独事例かをより確実に特定することが可能となる。VanB遺伝子は *Clostridium* 属、 *Staphylococcus* 属等からも検出されており、海外では野生動物からも

	<p>検出されている。VREの院内感染を起こしているのか、医療施設的环境中から誘導されたVREか、他施設に由来するVREかを明確にすることで、接触感染予防策の徹底、抗生物質の適正な使用、転院患者の入院時スクリーニング等、より効果的な感染予防策につなげたい。</p>
主な意見	<ul style="list-style-type: none"> ・疫学的に興味深い研究である。海外の先行研究をしっかり踏まえることが重要である。難しいと思うが、できるだけ疫学データを集めてその分析とゲノム解析の結果を比較することができれば、研究結果の重要性を高めると考える。 ・VREの集団感染の際の新たな分子疫学解析方法に関する研究であり、重要なものである。MGES領域に解析のみでの評価で十分かどうかは検証されていないこともあるようなので、MLST解析なども含め、複合的に解析することで、国内の他の地域や海外流行株との比較を行える可能性もあり、検討していただきたい。 ・非常に興味深い研究である。本研究により全ゲノムシーケンスを実施せずにMGES領域が測定できる方法が確立されることが期待できる。そして千葉県におけるVRE伝搬パターンを分析する研究へと進めてほしい。
対応方針	<p>いただいた御意見を参考に研究を進めていきます。先行論文の研究内容を確認しつつMGES領域の解析方法を検討します。また、MGES領域の解析結果を踏まえ、既存の解析方法と比較して有効性を精査します。千葉県内におけるVanB型VRE伝播状況の解明を目指します。</p>

研究課題番号	05-05
研究課題名	千葉県HIV・性感染症（STI）検査事業における検査結果を加味したSTI発生動向の評価について
研究期間	令和6年度～令和8年度
研究概要	<p>近年、感染症発生動向調査において、千葉県内の性感染症（Sexually Transmitted Infection；STI）患者数は全体的に増加傾向がみられ、特に梅毒は2022年に、現行感染症サーベイランスにおいて最多となる累計337例の患者の届出があった。2023年も第18週時点で累計143例の届出があり、昨年を上回るペースで患者報告が続いて</p>

	<p>いる。また、五類定点把握疾患である性器クラミジア感染症、淋菌感染症も2017年にはそれぞれ年間累計患者数が792例、272例であったが、2022年には2,085例、600例となり約2倍以上に増加している。</p> <p>県では、保健所および委託機関においてHIV、梅毒、クラミジア、淋菌等の無料検査を行っている。本研究ではこれらの検査結果データを収集し、検査数や陽性割合等のデータを感染症発生動向調査の情報と併用することで、千葉県内の各STI（HIV、梅毒、性器クラミジア感染症、淋菌感染症）の発生状況について多面的に解析・評価し、STIの発生予防やまん延防止のための対策の一助とすることを目的とする。</p>
<p>主な意見</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・リサーチクエスチョンにおいて「真の患者数の推定」をしたいのか、「公衆衛生的インパクトの評価」をしたいのかを明確にすることが重要である。全国的にSTIは重要な公衆衛生課題となっており、目的の明確化とともに、疫学的手法について引き続き検討を期待する。 ・非常に重要な取り組み課題である。特に梅毒は急増しており、コントロールが難しい状況になっている。本事業により、検査陽性者の年齢や性別について、感染症サーベイランスデータと保健所でのスクリーニング検査データを比較解析することにより、どの層をターゲットにすることが、予防啓発活動に有用であるかを推測する手掛かりにしていきたい。 ・非常に重要な研究であるが疾病の性格上、個人情報取得には限界がある。経年変化から解析を始めるとともに、居住地域（県内、県外）、測定回数（重複測定）のデータが得られるようなモデル機関を設定できないか働きかける必要がある。
<p>対応方針</p>	<p>今回の研究目的は、県の性感染症検査事業のデータを併せて解析することで、より信頼性を増したSTIサーベイランス体制樹立のための足掛かりを作ることであり、これによって、現在の各STI患者数の増加が真の病気の増加を示しているかどうかのヒントを得ることができるようになると思います。今後患者数推計のための疫学的手法の検討も含め、今回の解析により、啓発対象の明確化や、他機関との連携や情報共有に努めてまいりたいと思います。</p>

研究課題番号	05-06
研究課題名	市町村における歯科保健事業の効果的な取り組みに関する研究 (成人歯科健康診査の未実施市町村の減少、受診率の向上)
研究期間	令和6年度
研究概要	<p>1 背景</p> <p>歯周炎は、歯の喪失をもたらす主要な原因疾患である。歯周病は、成人期において有病者率等が高いこと、糖尿病等の基礎疾患等の生活習慣との関係が注目されていること等から、より一層の予防対策の推進が求められている。そのため、県民は、生涯にわたり歯・口腔の健康を保つために、歯周組織の健康状態の検査（成人歯科健康診査）とその結果に基づいた適切な指導を受け、日常的に自らが予防に努めることが必要である。</p> <p>2 目的</p> <p>成人歯科健康診査の未実施市町村があり、受診率も低い状況である。</p> <p>そこで、未実施の市町村を減らし、受診率を向上させることにより、成人の進行した歯周炎を有する割合や歯の喪失の減少による県民の健康寿命の延伸を図ることを目的とする。</p> <p>3 研究内容</p> <p>(1) 市町村における成人歯科健康診査の実施状況の調査</p> <p>市町村に対して、未実施市町村の実施しない理由や実施市町村の実施方法、周知方法等の取組について調査を行う。</p> <p>(2) 先進事例集の作成・配布</p> <p>実施状況の調査結果等を踏まえ、受診率が高い市町村などの取り組みをまとめ、市町村等に配布する。</p> <p>4 期待されること</p> <p>(1) 歯科医師や市町村職員等に対する歯周病予防に関する事業の意識向上</p> <p>(2) 未実施市町村の減少や受診率の向上</p> <p>(3) 成人の進行した歯周炎を有する割合や歯の喪失の減少</p> <p>(4) 県民の咀嚼機能の向上による健康寿命の延伸</p>

主な意見	<ul style="list-style-type: none"> ・公衆衛生的に重要な研究と考えるが、明確なアウトカムを設定することは難しい印象である。例えば「期待されること」の（３）と（４）は本研究の規模と手法に照らして過大ではないか。 ・歯科保健事業は健康長寿を目指す中で重要な役割を果たすと思われ重要な研究テーマである。ただし、ほとんど全ての市町村で実施率が低い可能性があるため、他の都道府県で高い地域があれば、その取り組みを紹介するなどの対応が必要になるかもしれない。 ・成人歯科健康診査受診率を上げるための取り組みを調査するという明快な目的を設定していることは評価できる。これからの高齢化社会を考えると30代、40代が重要である。この世代に的を絞って働きかけることが予防的観点からは重要である。成果を期待する。
対応方針	<p>いただいた御意見を踏まえて、今後、市町村関係者等の意見を吸い上げながら、全国的な状況の把握に努め、調査ターゲットや研究で期待できることなどを検討していき、成人歯科健康診査の未実施市町村の減少、受診率の向上にしっかりと結びつけるようにしていきます。</p>

（２）事後評価

研究課題番号	03-06
研究課題名	肥満、糖尿病等と咀嚼習慣等の関係について
研究期間	令和4年度
研究概要	<p>1 目的</p> <p>肥満、糖尿病等と咀嚼習慣等を明らかにして、特定保健指導等に活用できる情報を提供することを目的に行った。</p> <p>2 方法</p> <p>(1) 肥満、糖尿病と特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係</p> <p>横断研究では、平成30年度及び令和元年度の肥満、糖尿病の有無に対して、特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問（①習慣的な喫煙、②早食い、③夕食後2時間以</p>

内の就寝、④習慣的な間食、⑤朝食の欠食、⑥咀嚼困難)の回答を「あり」、「なし」に2値化し、男女別に「なし」に対する「あり」の年齢階級別オッズ比と Mantel-Haenszel 推定量を求めた。また、平成30年度及び令和元年度の肥満該当の有無、糖尿病の有無にそれぞれ分けて従属変数とし、6問の質問項目と年齢階級を独立変数とし、男女別に多変量ロジスティック回帰分析(尤度比による変数減少法)を行った。

縦断研究では、平成30年度に肥満なし者で令和元年度に肥満ありになった者と令和元年度も引き続き肥満なし者となった者との間で行った。同様に、平成30年度に糖尿病なし者で令和元年度に糖尿病になった者と令和元年度も引き続き糖尿病なし者となった者との間で行った。分析は横断研究と同様である。

(2) 特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問における咀嚼とそれ以外の項目との関係

咀嚼困難の有無と生活習慣との関係をみるために、平成30年度及び令和元年度の質問項目①習慣的な喫煙、②早食い、③夕食後2時間以内の就寝、④習慣的な間食、⑤朝食の欠食について、⑥咀嚼困難の「あり」、「なし」で男女別に集計し、双方を χ^2 検定で比較した。

(3) BMIと特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係

平成30年度及び令和元年度の質問項目6問の回答を「あり」、「なし」とし、3分類したBMI(日本肥満病学会の判定基準に基づき25以上、25未満18.5以上、18.5未満に3分類)を性・年齢階級別に①習慣的な喫煙、②早食い、③夕食後2時間以内の就寝、④習慣的な間食、⑤朝食の欠食、⑥咀嚼困難を「あり」、「なし」にそれぞれ分けて χ^2 検定、Bonferroni法による多重比較検定で比較した。

(4) BMI2値と特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問の関係

横断研究では、平成30年度にBMI18.5以上となった者と18.5未満となった者に対して、特定健診の歯科保健に係る標準的な質問項目6問(①習慣的な喫煙、②早食い、③夕食後2時間以内の就寝、④習慣的な間食、⑤朝食の欠食、⑥咀嚼困難)の回答を「あり」、「なし」に2値化し、男女別に「なし」に対する「あり」の年齢階級別オッズ比と Mantel-Haenszel 推定量を求めた。また、平成30年度にBMI18.5以上となった者と18.5未満となった者を従属変数とし、6問の質問項目と年齢階級を独立変数とし、男女別に多変量ロジスティック回帰分析(尤度比による変数減少法)を行った。

	縦断研究では、平成30年度にBMI 18.5以上で令和元年度にBMI 18.5未満になった者と令和元年度も引き続きBMI 18.5以上となった者との間で行った。分析は横断研究と同様である。
主な意見	<ul style="list-style-type: none"> ・一定のサンプル数があり、興味深い研究結果である。報告書の表データだけでは市民は分かりにくいと思われる。結果を有効にコミュニケーションに活用していただきたい。 ・咀嚼困難事例が若年者でも多いことが明らかになり、そのリスク因子も明らかになっており、貴重なデータと考えられる。各リスク因子の組み合わせの中で、どのような組み合わせが咀嚼困難につながっているのかについてサブ解析することで、より明確な県民への啓発が可能になるのではないかとと思われるので、是非追加解析いただきたい。 ・基礎的データはしっかりと得られている。質問項目②～⑤の食習慣と労働条件、環境との関連、⑥の咀嚼困難と疾病との関係を追っていただきたい。
対応方針	健康状態・疾病と咀嚼の関係については、本研究でとどまらずに御意見を参考にしながら今後も取り組んでいきます。

研究課題番号	30-04
研究課題名	LC/MS/MSによる健康危機発生時の農薬一斉分析法の確立
研究期間	令和元年度～令和4年度
研究概要	<p>加工食品に化学物質が意図的に混入され、それを喫食した消費者に健康被害が発生する事案については、頻度は高くないものの今後も発生する可能性が考えられる。中でも農薬は比較的入手が容易なことから原因物質になりやすいと考えられ、健康危機事案が発生した際には農薬の混入の可能性も考慮し検査を行う必要がある。</p> <p>そこで、当研究では加工食品に高濃度で農薬が混入された健康危機事案への迅速な対応を目的としてLC/MS/MSを用いた一斉分析法を検討し、加工食品16種類について、平成25年3月26日付事務連絡「加工食品中に高濃度に含まれる農薬等の迅速検出法について」の性能評価基準を参考に性能評価を実施した。</p> <p>また、市場流通している農薬を加工食品に混入させて、健康危機事案発生時を想定したモデル検体を調製し、検出可能かどうかを確認した。</p>

<p>主な意見</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・健康危機管理という観点から重要な研究成果と考える。是非学会や衛生研究所協議会等を通して他の衛生研究所との情報共有や横展開を図っていただきたい。 ・農薬の食品への混入といった事例は、突発的に起こる可能性があり、事前に検討方法を行っている本研究は、大変重要なものと考えられる。農薬の中で、本検討で検出が不可能であったものについては、今後、検出系について検討いただきたい。また、本研究の成果は、是非他の都道府県とも情報共有していただきたい。 ・食品に混入されうる農薬の一斉分析を、溶剤を少なく簡便にできるよう改良できたことは高く評価できる。現場のサンプル測定に用いることにより有用性の評価を行い更なる改良を続けることを期待する。
<p>対応方針</p>	<p>本研究結果については、衛生研究所年報へ掲載することにより情報共有したいと考えております。年報はホームページにも掲載されるため誰でも確認することができるほか、年報の発行については他の衛生研究所にも周知予定です。</p> <p>今後も健康危機事案の発生を想定した検査法等の研究に努めていきたいと考えています。</p>