

平成11年度
厚生科学研究費補助金
(医薬安全総合研究事業)

院内感染症等の原因となる 薬剤耐性菌の評価と その対策に関する研究

研究報告書

平成12年4月

主任研究者 紺野 昌俊

平成11年度 厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

院内感染症等の原因となる薬剤耐性菌の評価とその対策に関する研究班 班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	紺野昌俊	(財)日本抗生物質学術協議会	理 事
研究協力者	所 属 等		
一山 智	(京都大学医学部病態検査学教授)		
稲松孝思	(東京都老人医療センター感染科部長)		
木村 哲	(東京大学医学部付属病院感染制御部教授)		
熊澤浄二	(九州医療センター病院長、日本化学療法学会理事長)		
公文裕巳	(岡山大学医学部泌尿器科学教授)		
小林宏行	(杏林大学医学部第一内科教授、日本感染症学会理事長)		
砂川慶介	(北里大学医学部感染症学教授)		
島田 馨	(東京専売病院長、前日本感染症学会理事長)		
清水喜八郎	((財)日本抗生物質学術協議会理事長、元日本化学療法学会理事長、元日本感染症学会理事長)		
武澤 純	(名古屋大学医学部付属病院集中治療医学教授)		
永武 毅	(長崎大学熱帯医学研究所内科学教授)		
渡辺 彰	(東北大学加齢医学研究所助教授)		
(基礎医学)			
荒川宜親	(国立感染症研究所細菌・血液製剤部長)		
池 康嘉	(群馬大学医学部微生物学教授、同薬剤耐性菌実験施設長)		
五十嵐英夫	(東京都衛生研究所参事研究員)		
平松啓一	(順天堂大学医学部細菌学教授)		
山口恵三	(東邦大学医学部微生物学教授)		
渡辺治雄	(国立感染症研究所細菌部長)		

目 次	総括研究報告書	1
	補足資料、参考資料	7

I. 総括研究報告書

院内感染症等の原因となる薬剤耐性菌の評価とその対策に関する研究

主任研究者 紺野 昌俊 財団法人日本抗生物質学術協議会

研究要旨 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）などの薬剤耐性菌による院内感染が社会問題となっている。ことに本邦においてはバンコマイシン耐性MRSAの出現が報ぜられ、多くの国民に不安を与えている。この際、重要なことは、このような事例に直ちに対応するためには、何が必要かということである。そのため院内感染に多くの見識を有する18名の専門家を召集して、薬剤耐性菌による院内感染に対する適切な解析と評価についての検討を行った。また、討論に先立って、主任研究者の「薬剤耐性菌による感染症」に対する考え方を明らかにしておくことが必要と考え、「薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症をめぐる国内外の状況」と題する論文を作成し、これを上述の専門家会議に提示した。討議資料として取り上げた事例は、平成9年度厚生科学研究補助金（厚生科学特別研究事業）による「我が国におけるバンコマイシン低感受性MRSA等の実態に関する緊急調査」と、平成11年度地域保健推進特別事業として三重県桑名保健所所長によって作成された「精神病院で発生したインフルエンザ様集団発生の疫学調査」である。それらの検討内容は本文に譲るが、極めて深刻な意見の対立もあった。また、感染症の事後の疫学調査は極めて難しいことが浮き彫りにされた。また、これらの討論からは、薬剤耐性菌による院内感染に正しく対応していくためには次のようなことが望まれると結論された。①全国の主要な病院における細菌検査の全データが感受性試験や検鏡所見等と共に常時集積されること。②全国の主要な病院のICU等における院内感染の状況が収集されていること。③同様に全国の主要な病院における抗菌薬使用状況と主要な薬剤耐性菌の出現状況も集積されていること。④これらの集積データは、ネット・ワークを有するコンピュータ・システムによって構築されること。⑤データは常時統計解析に供され、施設あるいは地域における院内感染疫学のためにフィードバックされること。⑥また、解析から得られる特異的な耐性菌については、それらの施設と情報を交換し、必要に応じて専門家による現地調査がなされること。⑦加えて、これらの実績を踏まえて、個々の薬剤耐性菌に対応する具体的な監視方法、あるいは現実に即した院内感染対策レベルを設定できる指針を作成する必要があるということであった。

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）あるいは多剤耐性緑膿菌などの薬剤耐性菌による院内感染症や術後感染症が、大きな社会問題となっている。それは現在の医療のみならず、将来を目指す臓器移植等の高度な医療技術の発展にも大きな障害を与えている。加えて、本邦では、最近MRSAに有効であったバンコマイシンに耐性を示す菌が出現したとの報告もあって、多くの国民に医療に対する不信と不安を与えている。このような事態に行政が着実に対応するためには、院内感染の個々の事例に即応する形での細菌学的あるいは感染症学的見地からの専門医による正確な解析と的確な評価が必要である。また、そのようなシステム作りが医療行政としての院内感染対策

に対する緊急課題であるということだできる。本研究は、そのシステム作りのために何が必要かということを確認するために行われたものである。

B. 研究方法

院内感染に対する正確な解析と適切な評価を行うために、日本感染症学会、日本化学療法学会の現理事長ならびに理事長経験者、その他に薬剤耐性菌と院内感染対策について多くの経験を有している細菌学、感染症学の専門家18名が全国から研究協力者として集められた。研究協力者の氏名と所属研究機関は以下のとおりである。

（臨床医学）

一山 智（京都大学医学部病態検査学教授）

稲松孝思（東京都老人医療センター感染科部長）

木村 哲（東京大学医学部付属病院感染制御部教授）
熊澤浄二（九州医療センター病院長、日本化学療法学会理事長）
公文裕巳（岡山大学医学部泌尿器科学教授）
小林宏行（杏林大学医学部第一内科教授、日本感染症学会理事長）
砂川慶介（北里大学医学部感染症学教授）
島田 馨（東京専売病院長、前日本感染症学会理事長）
清水喜八郎（（財）日本抗生物質学術協議会理事長、元日本化学療法学会理事長、元日本感染症学会理事長）
武澤 純（名古屋大学医学部付属病院集中治療医学教授）
永武 毅（長崎大学熱帯医学研究所内科学教授）
渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所助教授）
（基礎医学）
荒川宜親（国立感染症研究所細菌・血液製部部長）
池 康嘉（群馬大学医学部微生物学教授、同薬剤耐性菌実験施設長）
五十嵐英夫（東京都衛生研究所参事研究員）
平松啓一（順天堂大学医学部細菌学教授）
山口恵三（東邦大学医学部微生物学教授）
渡辺治雄（国立感染症研究所細菌部長）
以上18名

そして、これらの専門家による「薬剤耐性菌による院内感染」を解析・評価するに足る事例として、平成9年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）によって作成された研究報告書『我が国におけるバンコマイシン低感受性MRSA等の実態に関する緊急調査』と平成11年1月において発生した三重県老人施設におけるインフルエンザ流行について、三重県桑名保健所長長坂祐二博士によってまとめられた（平成11年度地域保健推進特別事業）『精神病院で発生したインフルエンザ様疾患集団発生の疫学調査』を当てることとした。また、後者の論文の検討に当たっては、報告書の作成者である長坂祐二博士の出席を求め、博士自身による説明が行われた。

これらの事例報告の解析と評価は前記18名の自由討論により行われ、併せて、それらの評価を基にした今後の対策についての提言を頂戴することにした。

また、上述した評価を行うに先立ち、主任研究者の『薬剤耐性菌による感染症』に対する考え方を明らかにすることが必要とされ、『薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症をめぐる国内外の状況』と題する総説論文を作成して、上記専門家会議に提示することにした。

上記18名の専門家による会議は、

第1回：平成11年6月14日（月）

第2回：平成11年8月30日（月）

第3回：平成11年11月8日（月）

第4回：平成12年3月31日（月）

の4回にわたって行われた。

C. 研究結果

主任研究者の『薬剤耐性菌による感染症』に対する考え方を明らかにするために、Ehrlichが色素が宿主細胞と寄生体と峻別して染め分けるといふ親和性の相違（Chemoreceptor）に着目して、寄生体を殺す最小量と宿主細胞が絶えられる最大量との間に幅のある色素が存在するはずと考え、「宿主細胞に与える影響をでき得る限り少なくし、病原体にのみ致死的な作用を期待する『選択毒性』を基本とする」といふ当時の抗菌化学療法の理念にまで遡った。そして、その理念は今日の抗菌化学療法においても変わらないことを確認し、サルファ剤が臨床に使用され始めた当時から今日に至るまでの抗生物質を含む抗菌化学療法の変遷を追いながら、それらの臨床での使用が如何なる耐性菌を生み出し、如何なる社会問題を提示してきたかということを実際の文献に従って考察した。

上記専門家会議によって検討された2つの事例のうち、『我が国におけるバンコマイシン低感受性MRSA等の実態に関する緊急調査』に評価については、細菌学専門家の間で意見が大きく分かれた。即ち、「バンコマイシン耐性MRSAの検出方法が、原著と異なっているので同報告書そのものを取り消して欲しい」といふ原著者からの主張と「原著に記述している検出方法に従っても、原著に示すようなバ

ンコマイシン耐性菌は全国のサーベイランスからは認められなかった」という厚生省の特別研究事業による緊急調査を実施した研究者間における根本的な意見対立であった。結局、このような検出方法についての基本的な齟齬を解決するには、第3の科学者による再現実験が必要で、そのためには原著を忠実に反映する厳密なプロトコールが原著者によって作成されることが望ましいと考えられ、そのプロトコールの作成は原著者によって行われることが了承された。

一方、バンコマイシン耐性のMRSAの出現については、今後とも監視が必要であることは、専門家全員の一致した意見で、来年度以降の同サーベイランスについては、原著者の作成したプロトコールに従って行うことが確認された。しかしながら、この討論後に原著者からは、この研究会からの離脱が通告された。主任研究者としては事務局を通じ、以後の本研究会への参加を要請したが、残念ながらその要請は受け入れられなかった。

『精神病院で発生したインフルエンザ様疾患集団発生の疫学調査』については、その調査に掛けた熱意は敬服に値するが、その死亡原因をMRSAに起因するとするには、根拠となる症例はインフルエンザ流行期を2ヶ月も過ぎてからの発症例であり、しかもMRSA検出の誘引となる第3世代セフェム系薬がかなりの期間に渡って使用されていたということもあって、その症例にあってはTSST-1によるショック症状であることが説明できても、そのことより集団発生例における急性死亡の原因をMRSAと結びつけるには飛躍があり過ぎるというのが、当日参加した専門家の一致した意見であった。加えて、このような集団発生例については、例えばinfection control doctor等の感染症の専門家を直ぐに発生現場に派遣することなどの適切なアドバイスと疫学的調査が不可欠であることが多くの専門家の意見であった。

D. 考 察

薬剤耐性菌による院内感染対策にとって最も重要なことは、それらの耐性菌が検出された際、患者が如何なる状態にある際に検出されたかということ、また如何なる検査材料から検出されたかということである。何故なら、そのことが、その後の対応に最

も重要なkeyとなっているからである。即ち、検出された薬剤耐性菌が確かに病原を発揮していたのか、単なるコロナーゼーションであったのかということ判断することが、その後の医療上の対応と直結するからである。既にMRSAの検出例の対応でも知られている如く、本邦においては、単に菌が検出されたというだけで使用されている抗菌薬に上乘せして他の抗菌薬が使用される例も多く見られており、これらの例の多くはMRSAが除去できないばかりか、症状は却って悪化する例も経験されている。また、MRSAが検出されていることが知れ渡ると、患者は村八部に近い状態に置かれるといった人権問題も多発している。

その意味では、薬剤耐性菌や院内感染に関する専門家の人々を集めて討論するにしても、それを主催する主任研究者が『薬剤耐性菌による感染症』を如何なる視点から捉えているのかという考え方を明示し、その考え方に対する批判や助言をも含めて専門家の方々に討論して頂かなければ多くの成果は得られないと考えたということである。

主任研究者の基本的な考え方は、「宿主細胞に与える影響をでき得る限り少なくし、病原体に致死的な作用を期待する『選択毒性』を基本とする」という化学療法黎明期の理念を堅持することであった。そして、サルファ剤が臨床に供せられてからの約60年に及ぶ抗菌化学療法の時代における感染症と化学療法の関係は、それによって生ずる限りない薬剤耐性菌との相克を、改めて認識せざるを得なかったということである。

この際、重要なことは、人体をも含めた自然界には、おおよそ①本来抗菌薬に耐性を示す菌（緑膿菌、腸球菌、変形菌あるいは真菌など）と、②抗菌薬の使用に伴って薬剤耐性となり易い菌（赤痢菌、大腸菌、ブドウ球菌など）と、③薬剤耐性とはなり難いとされてきた菌（肺炎球菌、溶連菌、インフルエンザ菌など）の3群に分類されるということである。一般に②の薬剤耐性菌となり易い細菌を制御する抗菌薬が開発されると、例えば病原性の強い赤痢菌などは一時的に抑圧されるけれども、数年の中に耐性菌が生じ再び猖獗を極めるに至る。結局、赤痢菌のような伝染性の強い疾患を抗菌薬のみによって制圧することは殆んど不可能であって、水洗便所に

代表される衛生環境の整備と一般市民に対する啓蒙と理解と協力がなければ、到底制圧することはできないことが歴史から浮き彫りにされてきた。これが第一の重要な点である。

加えて、赤痢菌に有効であるような抗菌薬を一般臨床で広範に使用し始めると、赤痢菌のみならず、赤痢菌と同様に②に属する大腸菌やブドウ球菌は急速に耐性化し、これらの耐性菌は当時の栄養状態が必ずしも良好でなかった小児や器質的障害を有する成人において極めて重篤な感染症を惹起したということである。これが第二の重要な点である。

かくして、大腸菌やブドウ球菌にも有効な広領域抗菌薬が開発されるに至るわけであるが、その結果は、①の群に属する緑膿菌が菌交代現象として猛威を振るうに至ったということである。何故①に属する緑膿菌のみが猛威を振るったのかということには、菌交代症の結果、腸管内に異常に増殖した緑膿菌は門脈を経て、クッパー細胞によって貪食されることなく血流中に流れ出し、当時から盛んに活用されるようになった血管、尿道、あるいは気管等に設置されたカテーテル類に付着増殖したことが大きな要因となったと考えられる。これが第三の重要な点である。

このような状況のなかで、抗緑膿菌用抗菌薬の開発も進んだ。しかしながら、カテーテル類の患者体内への設置もまた、医療が高度化するにつれて更に不可欠なものへと行っていったことが重要なことであった。これらのカテーテル留置患者にあっては抗緑膿菌抗菌薬が頻回に使用されるに至っている。このような状況下において菌交代現象として、カテーテル設置部の定着するようになったのが全セフェム系、抗緑膿菌用アミノグリコシド系薬に耐性を示すブドウ球菌、即ちMRSAである。これが第四の重要な点である

一方、抗菌薬の開発は、緑膿菌にも大腸菌をはじめとする腸内細菌科に属するあらゆるグラム陰性桿菌のみならず、嫌気性菌にも有効な第三代セフェム系薬へと進んでいった。そしてそれらが上述したような器質的疾患を有する患者、あるいは術後感染予防薬として手術患者に盛んに使用され始めた。その結果、野火の如くに院内感染として広がっていったのがMRSAである。これが第五の重要な点であ

る。

一方、器質的な疾患を有する患者を最も困らせていた緑膿菌感染症は意外なところから、急速にその病態を変えて行った。その一つはマクロライド系薬によるバイオフィーム形成阻止作用である。もう一つはニューキノロン系薬の登場である。そして、現在は、ほぼコントロールされているように見えるが、現実にはニューキノロン系薬に耐性の緑膿菌が次第に増えつつある。これが第六の重要な点である。

このような抗菌薬と耐性菌に関する歴史的な流れは、多くは院内感染としての視点から捉えればよいことであった。しかし、院内感染の視点のみならず、市中感染症の視点から捉えなければならない問題も生じてきている。それは多剤耐性結核菌である。60年近くに及ぶ抗菌薬による感染症の制御は、上述したような耐性菌の問題を孕みながらも、それなりの成果は挙げてきた。その結果、一般市民の感染症に対する防御の姿勢も変えてきた。予防接種の不履行やツベルクリン反応陽転者への抗結核薬の予防的投与の不十分さ等が、感染症対策の新たな問題となってきている。これが第七の重要な問題であるもう一つ、重要な問題がある。それは従来薬剤耐性となり難いとされてきた③に属する肺炎球菌やインフルエンザ菌にペニシリン結合蛋白(PBP)の変異に基づく新たな耐性機構からなる耐性菌が出現してきたことである。これらは経口用のペニシリン、セフェム系薬が繁用されるに従って、全世界に急速に広まっている。本邦でも同様である。ことにこれらの耐性菌は発育途上にある2歳を中心とした乳幼児において多発し、ときに難治な化膿性髄膜炎を惹起する。また、保育園あるいは幼稚園を通じて園児間に交差感染するという院内感染と同様な現象も見られている。これが第八の問題である。

このような事態にどう対応していったらよいのかということが、この専門家会議の重要な議題であることは間違いのないところである。これらの詳細については専門家会議に提出した同文を『薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症をめぐる国内外の状況』と題する総説論文として日本化学療法学会誌、第48巻第4号に掲載されるので、それを参照されたい。

上記専門家会議によって検討が行われた2つの事例のうち、『我が国におけるバンコマイシン低感受性MRSA等の実態に関する緊急調査』に評価については、細菌学専門家の間で意見が大きく分かれたことは上述した通りである。本来、科学論文は、それに記載されている方法に従って第三者が実験を行っても、原著と同じ結果が得られるものでなければならない。即ち、再現性のあることが科学の原点である。その点、原著者が厚生省が行った緊急調査報告書に対して意義を唱えることは、科学議論としては不自然なことではない。しかし、緊急報告書にも原著に記載する方法に従って行ったと記載されているのであるから、論文の取り消しを要求するのではなく、どの点が異なっているから原著と同じ結果を示すことができないのだという原理を科学論文上で論じていくことが重要であろう。

このような論点を明らかにするために、緊急調査で実施した菌株を原著者のもとで再実験して頂くという意見も出たが、この際、このような基本的な実験方法に関する意見の齟齬については、第三の科学者による再現実験が必要で、そのためには原著に忠実でないと主張する原著者の実験方法の相違点をより厳密に指摘したプロトコルを原著者に作成して頂いて再実験することが望ましいと結論された。そのプロトコルの作成には原著者も協力することとなった。

一方、米国CDCのTenoverらは、本邦で検出されたバンコマイシン耐性菌を含む数株のバンコマイシン低感受性菌を使用して検討を行ったが、原著者らが示すデータと同じ結果は得られなかったという報告が1999年11月に出され、その後もそれに類する報告が数編出されているのが現状である。

しかしながら、バンコマイシン耐性のMRSAの出現については、今後とも監視が必要であることについては、この会議に参加した専門家全員の一致した意見であり、原著者の批判の対象となった緊急調査に参加した専門家にも異存はないということであった。そして、来年度以降の同サーベイランスにおいては、原著者の作成したプロトコルに忠実に従って行うことが確認された。しかしながら、この討論後に原著者からは、この研究会からの離脱が通告され、事務局から再度の参加を要請したが、受け入れ

られなかったことは残念なことである。

『精神病院で発生したインフルエンザ様疾患集団発生の疫学調査』と題する報告書については、前述したように、その資料の膨大さ、あるいは調査に掛ける情熱に専門家会議に出席していた全員が感動を覚えたのは確かである。ただ、集団流行時の急性死因をMRSAに起因するには、その根拠となる症例がインフルエンザ流行期を2ヶ月も過ぎてから発症した症例であり、しかもMRSA検出の誘引となる第3世代セフェム系薬がかなりの期間に渡って使用されていたということもあって、その例にあってはTSST-1によるショック症状であることは説明できても、そのことより集団発生死亡例の原因をMRSAと結びつけるには飛躍があり過ぎるというのが、当日参加していた全員の一致した意見であった。

当日、多くの専門家は、インフルエンザ・ウイルスそのものの感染症であっても、老人での死亡率は高く、この集団発生例における死亡例が異常に多いとはいえないということであった。また、細菌による二次感染があったとしても、急速に死亡する例が多いのは肺炎球菌によるものであることは、過去のインフルエンザ流行からも指摘されていることで、ブドウ球菌による二次感染例はあったとしても少ないのが通例である。その総ての死因をブドウ球菌による二次感染として説明するには無理がある。しかも、TSST-1のようなブドウ球菌の産生するトキシンは、ブドウ球菌の感染初期の増殖期に産生するものは少なく、定常期に入ってからでないと大量には産生せず、このような短期間で死亡する例が多いとは考えられないということであった。

そして、この会議に参加していた専門家全員の一致した意見は、集団発生時にどのような検査と対応が必要なのか、それを一般の医師や保健所の方々の判断にのみ依存するのは限度があり、例えばinfection control doctor等の感染症のトレーニングを十分に受けた専門家を発生現場に直ぐに派遣することなどの適切なアドバイスと疫学的調査が不可欠であるということであった。

E. 結 論

表記の専門家による自由討論からは、次のようなことを重要な指摘事項として収斂することができ

る。

薬剤耐性菌による院内感染を正しく解析し、適切に評価するには、

- ① 全国の病院における薬剤耐性菌サーベイランスが常時行われていることが大切である。
- ② そのためには、全国の主要な病院において行われる細菌検査の全データが感受性試験や検鏡所見等の病原性を推定できる所見と共に集積される必要がある。
- ③ 併せて主要な全国病院のICU等における院内感染の状況もまた収集されることが必要である。
- ④ 同様に全国の主要な病院における薬剤師等を介しての抗菌薬使用状況と主要な薬剤耐性菌の出現状況もまた集積されることが必要である
- ⑤ これらのデータの集積にあたっては、院内感染情報に必要な細菌検査結果等の情報が必要に応じて収集できるようなネット・ワークを有するコンピュータ・システムであることが望ましい。
- ⑥ これらのデータは常時統計解析に供され、それぞれの施設あるいは地域における院内感染疫学のために、フィードバックされることが望ましい。
- ⑦ また、それらの解析の中から得られた注目すべき特異的な耐性菌については、それらの施設と情報を交換し、必要に応じて専門家による現地調査がなされることが望ましい
- ⑧ 加えて、これらの実績を踏まえて、個々の薬剤耐性菌に対応する具体的な監視の方法、あるいは現実 に即した院内感染対策レベルを設定できるような指針が必要である
これらが専門家による意見の一致したところであった。そして、来年度以降において、これらの具体的な指針作りが望まれるということであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

「薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症をめぐる国内外の状況」、日本化学療法学会誌 第48巻第4号、p251-277、2000

2. 学会発表

該当するものなし

G. 知的所有権の取得状況

該当するものなし

19990776

これ以降「p7-p57」は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

紺野昌俊, 荒川宜親. 薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症をめぐる国内外の状況. 日本化学療法学会雑誌 48 巻 4 号 Page251-277(2000.04)

荒川宜親. 【院内感染対策 感染を防ぐ効果的なケアと管理】 薬剤耐性菌に対する対応. 小児看護 23 巻 2 号 Page222-230(2000.02)

荒川宜親. 【耐性菌感染症とその緊急具体策】 薬剤耐性菌感染症に対するナショナルサーベイランス. 化学療法の領域(0913-2384)16 巻増刊 Page322-331(2000.04)