

厚生科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

薬剤耐性菌の発生動向の
ネットワークに関する研究
(H12-新興-20)

平成12年度 総括研究報告書

主任研究者 荒川 宜親

平成13(2001)年4月

平成12年度 厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究研究班 名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	荒川宜親	国立感染症研究所 細菌・血液製剤部	部 長
分担研究者	岩田 進	(社) 日本臨床衛生検査技師会	会 長
	畝 博	福岡大学医学部 衛生学講座	教 授
	岡部信彦	国立感染症研究所 感染症情報センター	センター長
	北島博之	大阪市立母子総合医療センター新生児科	部 長
	小西敏郎	N T T東日本関東病院 外科	部 長
	進藤奈邦子	国立感染症研究所 感染症情報センター	主任研究官
	武澤 純	名古屋大学医学部 救急医学/集中治療部	教 授
	宮崎久義	国立熊本病院	病院長
	山口恵三	東邦大学医学部 微生物学教室	教 授
	吉田勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学教室	教 授
主任研究者の研究協力者	藤本修平	群馬大学医学部微生物学講座	講 師
	満田年宏	横浜市立大学医学部臨床検査部	講 師
各分担研究者の研究協力者は各分担研究報告書で紹介			

目 次

I.	総括研究報告書	1
II.	分担研究報告書	
	荒川宜親 総括	
	岩田 進 臨床分離株の薬剤耐性成績調査および 各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究 -平成9年～平成12年4ヶ年調査の総括-	7
	畝 博 入院患者における薬剤耐性菌感染の リスク評価に関する疫学的研究	3 5
	岡部信彦 耐性菌感染症発生動向調査の効率的な 情報還元に関する研究	3 7
	北島博之 NICUにおける感染症のサーベイランス	4 1
	小西敏郎 外科手術部位感染のサーベイランス	4 4
	進藤奈邦子 耐性菌感染症サーベイランスの効果的な 実施に関する研究	4 7
	武澤 純 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 集中治療部門のデータ解析に関する研究	4 9
	宮崎久義 薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究	5 3
	山口恵三 薬剤耐性菌サーベイランスにおける還元情報と 情報解析について	5 5
	吉田勝美 院内感染症サーベイランスにおける コンピュータ管理システムの応用	6 7
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	6 9
IV.	研究成果の刊行物・別冊	7 0
V.	参考資料、その他	

1. 総括研究報告書
(平成12年度)

薬剤耐性菌発生動向のネットワークに関する研究

主任研究者 荒川 宜親（国立感染研・細菌血液製剤部）

研究要旨

MRSAやVREなどの多種多様な耐性菌の出現と蔓延が、内外の医療現場で大きな問題となっている。医療現場で2次的に発生する院内感染症や血流感染症、術後感染症などを減少させるための対策に必要な科学的情報を確保する目的で、我が国において「院内感染対策サーベイランス事業（以下、事業）」が、平成12年度から厚生労働省により開始された。

平成9-11年度の厚生科学研究班により、「事業」で収集する情報の種類、データ入力の方法、データファイルの形式、解析方法、還元方法等が吟味され、平成12年の7月から「事業」が開始されたが、本研究班では、「事業」の円滑かつ有効な実施のための諸問題について検討し、実際の運用に必要な様々な支援を行った。

具体的には、各医療施設から提出されるデータの形式や内容のチェック、集計方法の検討、集計結果のチェックが、各サーベイランスのワーキンググループや研究協力者等により実施された（山口教授 東邦大学、武澤教授名古屋大学、宮崎院長 国立熊本病院）。

また、本事業を側面から補強する個別の研究として、薬剤感受性試験法の精度管理の向上のための感受性調査（岩田会長（社）日本臨床衛生検査技師会）サーベイランスデータの疫学的な検討（畝教授 福岡大学）、コンピュータシステムの活用（吉田教授、聖マリアンナ医科大学）、解析結果の還元方法の検討（岡部信彦、進藤奈邦子、感染研感染症情報センター）、外科手術部位感染症（SSI）サーベイランス（小西部長、NTT関東病院）、NICUサーベイランス（北島部長、大阪府立母子総合医療センター）などの研究が行われた。

分担研究者

岩田 進	（社）日本臨床衛生検査技師会	会長
畝 博	福岡大学医学部 衛生学講座	教授
岡部信彦	国立感染症研究所 感染症情報センター	センター長
北島博之	大阪市立母子総合医療センター	新生児科 部長
小西敏郎	NTT東日本関東病院	外科部長
進藤奈邦子	国立感染症研究所 感染症情報センター	主任研究官
武澤 純	名古屋大学医学部	救急医学/集中治療部 教授
宮崎久義	国立熊本病院	病院長
山口恵三	東邦大学医学部 微生物学教室	教授
吉田勝美	聖マリアンナ医科大学	予防医学教室 教授

A. 研究目的

1980年代より、MRSAやVREなど様々な薬剤耐性菌が出現し、院内感染症や血流感染症、術後感染症等の起因菌として医療の現場を脅かす主要な要因の一つとなっている。WHOやCDCは、各種の抗菌薬に耐性を獲得した細菌が全世界的な規模で広がりつつある現状に対し対策を促すため、様々なレベルの

警告を発している。例えば、薬剤耐性菌による感染症を、emerging-reemerging infectious diseases の一つとして位置付け、監視と対策の強化のため、2000年にCDCは「A PUBLIC HEALTH ACTION PLAN TO COMBAT ANTIMICROBIAL RESISTANCE」を発表し、米国内の10の政府機関が連携してこの問題に対応しつつある。

既に欧米や我が国のような「医療先進国」では先端医療や高度医療を実施する上で、医療施設内で2次的に発生する薬剤耐性菌による感染症は大きな障碍となっておりこの問題を避けては通れない状況となりつつある。この問題に対し実効ある対策を立てるためには、各々の医療施設における薬剤耐性菌による感染症の実体や動向を正確に把握することが不可欠である。そして個々の医療施設の状況を比較対照とする際の指標・基準となるデータを確保するための「ナショナルサーベイランスシステム」の構築が、重要となっている。米国ではCDCが中心となり200余施設の医療施設の参加でナショナルサーベイランス(NNIS)を実施している。その他、ベルギー、オランダ、英国、フランスなど医療先進国でも同様なサーベイランスシステムが検討されたり構築されつつある。

我が国は、国際的に見た場合にもこれまで抗菌薬

の開発の先頭に立ってきたため、海外では未だ一般的ではない新規抗菌薬が多数臨床現場で使用されてきた経過もあり、それら新薬等に対する耐性菌の出現と広がり、ある面では「先進的」な部分が見られる。したがって、我が国に現実に即した「院内感染対策サーベイランスシステム」の構築が急務となっている。

B. 研究方法

平成9年度～平成11年度の「薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステム構築に関する研究」（主任研究者：荒川宜親）と「薬剤耐性菌症例情報ネットワーク構築に関する研究」（主任研究者：岡部信彦）における検討結果や試行を踏まえ、平成12年度より「院内感染対策サーベイランス事業」が厚生労働省により開始された。本研究班では「検査部門サーベイランス」、「集中治療部門サーベイランス」、「全入院患者サーベイランス」の3つのサーベイランスについて、それぞれの実施や運営方法、データの集積、解析、還元など様々な段階における検討やチェックを行った。

また、（社）日臨技の微生物研究班により細菌検査、特に感受性試験法の精度管理法の向上を図るため「臨床分離株の薬剤耐性成績調査および各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究」を行った。

3つのグループ毎に各グループに固有の問題を検討する会議が個別に独自に数回持たれた。また、各グループに共通する課題については合同の検討会議も随時持たれた。

一方、ICUおよび検査部グループとMEDISとによるデータ収集支援ソフトウェアの修正に関する助言を行った。

また、各分担研究者により「サーベイランス」を側面から補強するため、疫学的視点からの検討や、コンピュータシステムの有効利用に関する検討、データの還元方法に関する検討が行われた。

さらに、新生児における感染症の発生動向の把握のための「NICU部門サーベイランス」と術後感染症の把握のための「外科手術部位感染症(SSI)サーベイランス」の2つを新たに事業に加えるための検討を行った。

(倫理的側面での配慮)

感染症の起因菌の種類や感受性試験結果に加え感染症患者のIDや生年月日、入院日、基礎疾患名、感染症名など患者個人の情報がデータベースに蓄積されるが、個人名は含まれず、したがって、中央のデータベースの情報から逆に個人を特定することはできない。しかし、データの管理と取り扱いについては、十分な配慮を行っている。

C. 研究結果

1. データの集積と解析、還元方法に関する点検

a. データ入力支援ソフトの動作の点検

平成9～11年度の研究班での検討を踏まえ作成されたデータ入力や編集、修正のためのデータ「入力支援ソフト」の動作が正しく行われているかについて、事業を実施する中で各参加施設から寄せられた質問や指摘事項を整理し、MEDISによりプログラム上のエラーが点検され修正された。具体的には、コードの脱落や重複の解消、操作性の改善などの点での改善が行われた。

b. データの構造に関する点検

各施設から提出されたデータが、MEDISのコンピュータシステムにより正しく読み取れるか否かの点検が行われた結果、以下のようなトラブルが確認されたため改善が行われた。

例1) 検査部門サーベイランスでは、省力化のため自動細菌検査システムなどからのデータの自動取り込み(変換)が行えるようにしたため、データの枠、長さ、仕切などについてエラーが発生した施設もあり、修正すべき点を各々の施設に対し個別に指摘した。

c. データの集計や解析に関する点検

データの集計プログラムにおける様々なバグなどのため、最初の粗集計結果には様々な問題点が認められた。

例1) 検査部門サーベイランスでは、感性、耐性の判定用ブレイクポイントの設定ミスなどの初歩的なミスから、図表の作成方法のミスなど様々なレベルのミスが確認されたが、ワーキンググループ会議で個別に検討を行い、2000年12月段階ではほぼ修正が完了した。

例2) 集中治療部門サーベイランスでは、予後の記入が無い場合、正確な判定が得られないなどの問題点が発生したが、転帰が発生した場合、遡って記入し報告することにより、集計結果に反映することが可能となるように改善された。

例3) 全入院患者サーベイランスでは、MRSA感染症の患者数の実数を集計するのみでは疫学的な観点から不十分であると判断されたため、総入院患者数を分母に置いて、「感染率」を把握し経時的な増減を把握する上での指標の一つとする事となった。

2. 各サーベイランス部門毎の検討

a. 「集中治療部門サーベイランス」グループは、NNIS/CDCに準拠した感染リスクで調整された感染率、及び、APACHE IIにより層別化された患者の生命予後に及ぼす耐性菌/感性菌/非感染の影響を検討した。その結果、耐性菌の感染が患者転帰を悪化

させている事実が示唆された。(武澤 純 分担研究報告書参照)

b. 「全入院患者サーベイランス」では、26の医療施設の参加協力により、MRSA、VREメタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌、緑膿菌などによる感染症患者の情報を収集した。データを集計・分析した結果感染症の起因为菌としては MRSAが圧倒的に多数(94.5%)を占めている事が確認された。詳細は、分担研究報告書(宮崎久義)を参照

c. 「検査部門サーベイランス」は、血液と髄液から分離される細菌について、菌情報を中心にサーベイランスの実施と分析を行った。その結果、血液、髄液分離菌の上位はともにブドウ球菌属が占めていたが、血液分離菌では、大腸菌や肺炎桿菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌が上位菌種にランクされ、セラチアなども比較的高位にランクされ、血流感染症起因为菌として今後警戒する必要がある事が示唆された。(山口恵三 分担研究報告書参照)

d. (社)日臨技による抗菌薬感受性調査

薬剤感受性試験法の技術の普及や精度管理の向上を目的として、(社)日臨技の微生物研究班の協力により臨床分離菌の薬剤感受性(耐性)調査が、引き続き行なわれた。過去の集計結果を合算して解析が行われ主要な臨床分離菌において薬剤感受性状況が把握された。(岩田 進 分担研究報告書参照)

2. その他の個別調査・研究等

その他、サーベイランスを実施する上で重要な、関連研究が行われた。

a. ターゲットサーベイランス

サーベイランスの疫学的精度の向上のために、SSIとCentral Line-Associates BSIを材料にターゲットサーベイランスが検討された。

(畝 博 分担研究報告書参照)

b. コンピュータ管理システムの応用

院内感染症対策のためのコンピューター管理システムについて検討が行われ、日常と事なる事態の発生を早期に抽出する方法としてデータマイニングサーベイランスシステム(DMSS)が有用であることが示唆された。(吉田勝美 分担研究報告書参照)

c. 解析結果の還元方法に関する研究

集計結果を、参加医療機関および一般に還元する方法について検討が行われ、一般への情報公開は感染症情報センターのホームページから行う事、および図表の具体的なレイアウトなどについて検討が行われた。

(岡部信彦、進藤奈邦子 分担研究報告書参照)

d. 手術部位感染症(SSI)サーベイランス

SSIのサーベイランスの事業化に向け検討が行われた。(小西敏郎 分担研究報告書参照)

e. NICU感染症サーベイランス

NICU感染症のサーベイランスの事業化に向け検討が行われた。(北島博之 分担研究報告書参照)

D. 考 察

米国のNNISは、全米の200数十施設の参加により院内感染症のサーベイランスを実施している。欧州各国も、同様のシステムを構築しつつあり、オランダやベルギーでは電子化されたネットワークによりサーベイランスが進められている。我が国の医療施設はその規模や医療内容、情報管理システムが多様でありこれまで統一した形式に基づくサーベイランスを実施することは困難であったが、2000年7月から「院内感染対策サーベイランス事業」が開始され、実際に実施されつつある。薬剤耐性菌問題や院内感染対策への参加施設の関心は高く、海外のサーベイランスシステムをしのぐ成果が得られるサーベイランスの構築を目指したい。

検査部門サーベイランスでは、将来的にはデータの取り込みを全自動化する方向を目指している。そのために、細菌検査システムの製造メーカーに対しサーベイランス用のデータファイル構造を公開し、その規格に適合した形式でデータを出力する機能をシステムに移植する事を依頼し、複数の製造者はその方向で対応を進めてきた。次のステップとして、その点についての打ち合わせなどを再度行い、データの転換時のエラーの発生が少ないデータ変換方式の整備と確立を検討する必要がある。

ICUグループは、患者を重症度別に層別化した上で、感染症の有無、耐性/感性別に患者予後と比較検討しその影響を評価することを目指している。その結果、感染症起こした場合は予後が悪く、さらにそれが耐性菌によるものの場合、在室日数や在院日数の延長と共に、予後が一層悪くなる可能性が示唆された。今後、ICUに於ける感染症を回避するために重要な因子が何であるかなどの分析を行い、ICUにおける感染症発生率の低下に貢献する要因を明らかにすることが可能とする事が期待される。

全入院患者サーベイランスでは、感染症の起因为菌の圧倒的多数がMRSAによるものであることがあらためて確認された。しかし、緑膿菌や肺炎桿菌などのグラム陰性菌による感染症も少なからず報告されており、年間のデータを集計する時点でMRSA以外の細菌(耐性菌)による感染症の発生率を把握することが可能と思われる。しかし、病院全体について

のみならず、科別、基礎疾患別の感染率等を導き出せるよう、科別、基礎疾患別の患者数を把握する必要があり、それらの情報を如何に効率良く収集するかを検討する必要がある。

院内感染対策サーベイランス事業の精度を向上させるためには、細菌検査・薬剤感受性検査の精度管理、感染症の診断基準の整備の2点が重要であり、平成13年度の検討課題とする必要がある。

本事業の平成12年7-9月期の季報の集計結果の概要に関する解説を参考資料に示す。

E. 結論

平成12年度から開始された「院内感染対策サーベイランス事業」の実施と運営を支援するための研究班活動が行われ、当初、事業の実施にあたり大小様々な問題が発生したが、それらは概ね克服され、今後、事業の質的な向上を目指した研究班活動に移行することとなった。

F. 研究発表

(分担研究者分については各々の報告書に記載)

1. 論文発表

Arakawa Y, Ike Y, Nagasawa M, Shibata N, Doi Y, Shibayama K, Yagi T, Kurata T.

Trends in antimicrobial-drug resistance in Japan. Emerg Infect Dis. 2000 Nov-Dec;6(6):572-575.

2. 学会発表

荒川宜親、グラム陰性桿菌における広域β-ラクタム薬耐性の機構と分子疫学、第74回日本細菌学会総会 シンポジウムVII：薬剤耐性菌との戦い、第74回日本細菌学会総会、岡山、2001年4月

G. 知的所有権の取得状況

該当するものなし

参考資料

院内感染対策サーベイランス集計・解析結果の概要（7・8・9月分）（案）

院内サーベイランス事業の目的と実施状況

院内感染対策サーベイランス事業（以下サーベイランスと略す）の目的は、医療施設から提供されたデータを集計・解析し、利用可能な形で情報を還元することにより、各々の医療施設で行われている院内感染対策の向上に資する情報を提供することにある。

平成12年7月～9月のサーベイランスでは、従来から研究班に参加していた施設を中心に行われ、検査部門サーベイランスでは12施設、集中治療部門サーベイランスでは17施設、全入院患者サーベイランス部門では22施設からデータの提供があり、集計と解析が行われた。

検査部門サーベイランス

○検査部門サーベイランスは、参加医療機関において検出される各種細菌の検出状況や薬剤感受性パターン
の動向を全般的に把握するとともに、新規耐性菌の早期検出等を目的とする。これらのデータは、抗菌薬の安全で有効な使用方法や、使用上の注意等について、具体的かつ確実な検討を行う際に参考となる。

○7～9月の間に報告された総検体数5,234検体の血液及び髄液から分離された菌種について集計・解析が行われた。

○血液から分離された菌株総数に対する主要分離菌の頻度は、黄色ブドウ球菌（17%）、表皮ブドウ球菌（14%）、表皮ブドウ球菌以外のCNS（コアグラゼ陰性ブドウ球菌）（10%）、大腸菌（7%）、肺炎桿菌（6%）であった。従来から院内感染の原因菌として注意が必要とされていた細菌が上位を占めていた。皮膚常在菌である表皮ブドウ球菌やその他のCNSが、今回の集計結果で、高頻度で分離されていることに関して、検体採取時の皮膚表面や毛嚢などの常在菌の混入汚染も考慮する必要がある。

(注) 主要菌分離頻度 (%) = (分離件数 / 総分離菌数) × 100

○血液から分離された菌のうち、緑膿菌(6%)、セラチア(3%)などが比較的上位に入り、また、グラム陽性桿菌ではバシラス(3%)も検出された。バシラスは耐熱性の芽胞を形成し、アルコール消毒や煮沸滅菌に抵抗することが知られており、これらは決して希な菌種ではないが確認された。

○血液から分離された黄色ブドウ球菌の主要抗菌薬に対する耐性度の特徴としては、黄色ブドウ球菌37株におけるオキサシリン(MPIPC)の成績で判断する限りでは、76%がいわゆるメチシリン非感性株(MRSAを含む)であった。今後の分離状況を引き続き注意深く監視するとともに、分離株数が増加した時点で、MSSAとMRSAに分けて、薬剤感受性の状況を比較する必要がある。

○今回の調査で検査された72株の黄色ブドウ球菌(MRSAを含む)は、NCCLS(米国臨床検査標準化会議)の判定基準に従い判定した結果、それらは全てバンコマイシンに「感性」(MIC, $\leq 4\mu\text{g/ml}$)と判定された。また、今回調査した62株のCNSも、全てバンコマイシンに「感性」と判定された。

集中治療部門サーベイランス

○集中治療部門サーベイランスは、ICUにおける感染症の発生状況を把握し、その対策を支援する情報を還元することを目的とする。感染の状況の把握を通じ、医療機関が自ら行うICUの管理・運営のパフォーマンス評価とその改善に資する情報を医療機関に提供することが可能となる。

○7~9月の間に、ICU入室患者の延べ2,270名について報告があったものについて、集計・解析が行われた。

○集中治療室に入室し、人工呼吸器などを装着している患者の院内感染率は、①人工呼吸器装着患者の肺炎発生率が15.2、②尿路カテーテル装着患者の尿路感染症は0.5、③血管留置カテーテル装着患者の血流感染の発生率は、1.1であった。

(注) 感染率(発生率) = (感染患者数/カテーテル延べ装着日数) × 1000

○集中治療室に入室の患者の院内感染率は、5.8%であり、その内訳は、人工呼吸器関連肺炎(2.7%)、創感染(1.3%)の順であった。

	肺炎	カテ血流	敗血症	創感染	尿路	その他	全感染症	全感染症延べ
感染率(%)	2.7	0.3	0.6	1.3	0.2	0.7	4.4	5.8

(注) 感染率(%) = (感染患者数/入室患者数) × 100

○ICU入室患者の重症度別平均ICU在室日数をみると、非感染者に比べ感染者の在院日数が長い傾向がみられた。

	耐性菌感染有り	感性菌感染有り	感染なし	全体
平均在室日数(日)	14.8	12.5	4.4	5.0

全入院患者サーベイランス

○全入院患者サーベイランスは、臨床上の問題性がすでに指摘されているMRSA、VRE、PRSP、および国内各地で分離されているメタロ-β-ラクタマーゼを産生するカルバペネム耐性緑膿菌等主要な薬剤耐性菌による感染症を発症している患者について、その発生動向を把握し院内感染対策の向上に貢献するデータを確保することを目的とする。7~9月の間に、356例のMRSAによる感染症例が報告された。

○当該3か月間のMRSAの感染率は0.55%であった。ただし、この数字の評価については、サーベイランス事業に参加した医療施設の機能や規模、診療科構成、入院患者の疾病の種類やその重症度、外科手術数の多少、治療方法の種類などの諸要素を加味して行う必要があり、10月以降に得られる医療施設のデータも考慮し、引き続き検討する必要がある。

(注) 感染率 = (当該月のMRSA感染者数/当該月の総入院患者数) × 100

○MRSAによる感染症の内訳をみると、①肺炎（36.2%）、②手術創感染（13.2%）、③皮膚・軟部組織感染（12.6%）、④消化系感染（11.5%）の順であった。

留意点

医療施設内で入院患者が二次的に感染症を発症する場合、癌の末期患者などの感染防御能力の著しく低下した患者その他において、その腸管内などに生息する常在菌による不可抗力的な「内因性感染症」がある。したがって、医療施設内で発生する感染症の全てが、直ちに医療側に落ち度があるというわけではないということに留意する必要がある。

一方、「外因性感染」は、医療従事者の注意や努力で減らすことが可能な部分もある。そのためには、各施設内で発生する感染症を院内感染対策委員会が中心となって正確に把握すると共に、国内の平均的状況を調査しそれらとの比較において個々の施設での対策を講じる必要があり、本サーベイランスの結果がその推進に活用される事が期待される。

総 評

7～9月の3か月間の各サーベイランスでは、研究班に参加する限られた参加施設から提供されたデータについて集計・解析が行われ、データのエラーや集計方法の問題点を洗い出す作業が集中的に行われた。したがって、疫学的な有意差を論議するために必要と思われるデータ数を十分に確保できておらず、現時点で結論的なことを導き出すまでには至っていない。今後、10月以降の参加施設数の増加と感染症の診断、検査法の精度管理等の充実を進める中で、信頼度の向上を図る予定である。従って、本委員会において必要な検討を継続して実施する必要がある。

II. 分担研究報告書

平成 12 年度 厚生労働省 新興・再興感染症研究事業
「薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究」

臨床分離株の薬剤感受性成績調査および
各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究
—平成 9 年～平成 12 年 4 ケ年調査の総括—

分担研究者 岩田 進 ((社)日本臨床衛生検査技師会)

研究要旨

平成 9 年より 3 年間にわたり、全国延べ 300 を越える医療施設から薬剤感受性検査データを収集、解析した。今年度は全国の医療施設の協力を得て、1 年間の薬剤感受性成績および血液・髄液培養陽性例の収集および集計を行なった。また、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended-spectrum β -lactamases; ESBLs) 産生菌については菌株の収集も行い、方法別の判定成績の比較を行なった。以上の調査結果をもとに、わが国における各種臨床材料分離菌の抗菌薬耐性の現状および経年的な動向を検討した。

1 年間の薬剤感受性成績調査では、主要な抗菌薬に対する耐性率を菌種別に検討した。ほとんどの菌種において、耐性率は年次的には大きな変化は認められなかった。耐性化が注目されている菌種については、*Staphylococcus aureus* では ABK 耐性の頻度は低く、VCM 耐性は認められなかった。また、VCM 耐性 *Enterococcus* は 0.3% 以下であった。*Streptococcus pneumoniae* ではペニシリン耐性株は希釈法では 11~20%、ディスク法では 37~60% であった。*Neisseria gonorrhoeae* では新キノロン系薬耐性が増加傾向であった。血液培養陽性例では CNS、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia coli* の分離率が高かった。髄液陽性例の分離菌種は *Staphylococcus* 属が全体の約 30% を占めており、化膿性髄膜炎の起炎菌は、*Haemophilus influenzae* 7%、*S.pneumoniae* 4%、*E.coli* 2% であった。基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌の判定成績は方法による差が認められた。

岩田 進・長沢光章・高橋俊司・上原信之・
高橋長一郎・佐藤延子・佐藤智明・三澤成毅・
阿部美知子・郡 美夫・犬塚和久・松川昭宏・
島川宏一・浦 敏郎・豊川真弘・黒川幸徳・
板羽秀之・根ヶ山 清・宮本仁志・永沢善三・
松田淳一・藤上良寛・村瀬光春 (社団法人 日
本臨床衛生検査技師会)

A. 目的

近代医療技術の長足な進歩と次々に登場した抗菌薬の使用は、人類に多大な恩恵をもたらした。しかし一方では、このような化学療法に進歩に伴って感染症の様相も変貌を遂げてきた。なかでも薬剤耐性菌の出現とその台頭は、現在および将来の感染症治療にとって大きな問題となっている。各種細菌の薬剤感受性についてはこれまで多くの報告がなされているが、対象が一部の菌種あるいは地域、施設に限られたものが多いことや、菌種によっては抗菌薬に対する耐性度や頻度に地域差や施設差がみられるものもあり、わが国全体の実態を種々の菌種について調査したものはあまり多くない。このようなことから、薬剤

耐性菌の動向を全国レベルで経年的に調査することは、きわめて重要なことといえる。

私共は厚生省 (現; 厚生労働省) の指導のもと平成 9 年より「薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究」のための研究班を組織し、平成 11 年まで 3 年間調査した。今年度からは「薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究」という新たな研究テーマとして、全国の医療施設の協力を得て、日常検査にて実施された薬剤感受性成績の収集および集計を行い、また収集した株の薬剤感受性を測定して報告してきた^{1~4)}。今回は 4 年間の成績をまとめたので報告する。

B. 研究材料および方法

本研究は以下の 4 種の調査より成るものである。すなわち、①各施設における 1 年間の薬剤感受性成績の集計; 「薬剤感受性 (耐性) 成績調査」、②血液培養陽性例の調査、③髄液培養陽性例の調査、④基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌 (Extended-spectrum β -lactamases; ESBLs) の調査である。調査方法の詳細は以下に述べる通りである。

1. 調査依頼および調査用紙の送付

全国8ブロック（北海道、東北、関東甲信、中部、近畿、中国、四国および九州）の研究協力者および各都道府県臨床衛生検査技師会微生物検査研究班長等の協力を得て、病院長の承諾が得られた施設に対し、病院長の承諾書と共に①「薬剤感受性（耐性）測定成績集計」、②「薬剤感受性（耐性）状況調査」の各調査用紙を送付して成績の提供を依頼した。また、平成11年度からはこれらに加え、③「血液培養陽性例調査」および④「髄液培養陽性例調査」も調査に加えた。なお、②は今回より調査を中止した。

2. 「薬剤感受性（耐性）成績調査」

薬剤感受性（耐性）成績調査の調査期間は、平成9年～平成11年6月までの4年である。なお、平成11年の調査が1月～6月までの半年間であったため、実質3.5年間である。各年においてそれぞれの協力施設の検査室で薬剤感受性検査を実施した菌種のうち、表1に示した合計31種を対象菌種とした。また対象抗菌薬の組合せは菌種ごとに選択した。すなわち、表2に示した10～25種について菌種別、測定法別に解析した。

3. 血液培養陽性例の調査

平成12年9月の1ヵ月に13施設で実施した血液培養の陽性例について調査・集計した。

調査項目は患者属性（性別、年齢、入院・外来別、診療科）、分離菌種、薬剤感受性測定法、薬剤感受性成績、基礎疾患およびIVHカテーテル留置の有無である。

集計項目は、1) 菌種別分離頻度、2) 入院・外来および診療科別内訳、3) 基礎疾患別内訳、4) 年齢別分布、5) IVHカテーテル使用頻度および6) 薬剤感受性成績などである。なお、同一患者からの同一菌種の複数回分離例は、1例として集計した。

4. 髄液培養陽性例の調査

平成12年1年間に各施設における髄液培養陽性例の検査成績および臨床的事項を調査した。調査項目は、患者属性（性別、年齢、入院・外来別、診療科）、検出菌種、薬剤感受性成績、基礎疾患である。集計に際し、同一患者からの同一菌種の複数回分離例は、1例として集計した。

5. 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（Extended-spectrum β-lactamases; ESBLs）産生菌調査

近年、新しい耐性菌として注目されているESBLs産生菌の確認については、アメリカ臨床検査標準委員会（National Committee

for Clinical Laboratory Standards; NCCLS）提案の方法^{5,6)}に基づいた各種ESBLs判定用薬剤感受性試験試薬が市販され、日常検査においても検査が容易となった。今回は4種の方法を用いてESBLs産生性の判定を行い、方法別の判定成績の比較を行った。

1) 方法

対象菌株は、神奈川県内の4施設で分離され、ダブルディスク法にてESBLs産生菌と判定された*E. coli* 13株、*K. pneumoniae* 21株、*K. oxytoca* 15株の合計49株である。ESBLs産生性の確認は、①VITEKグラム陰性菌感受性用カードGNS 421（日本ビオメリュー）「以下、VITEK法」、②KBディスク（栄研化学）のCTX、CAZ、CPDXの単剤とこれら3薬剤にクラブラン酸（CVA）を添加した合剤ディスク「以下、KBディスク法」、③ドライプレートDPC1（栄研化学）「以下、ドライプレート法」、④マイクロキャン Confirmation Panel（デイドベリング）「以下、Confirmation Panel法」の4種を用いた。

2) 判定方法

それぞれの検査法は使用書に従って行い、ESBLs産生性の判定は以下に示す基準で行った。

(1) VITEK法

NCCLSの微量液体希釈法によるESBLs判定基準に基づき、CTXのMIC値が2μg/ml以上で、CVAを添加した場合のMIC値が単剤のMIC値に比べ3管以上低下した場合、および同様にCAZ単剤のMIC値とCVA添加の場合のMIC値と単剤とのMIC値の比較を機器が自動的に行って、ESBL陽性と出力した菌株をESBLs産生菌とした。

(2) K-Bディスク法

NCCLSのディスク法によるESBLs判定基準に基づき、CTXの阻止円直径が27mm以下、またはCAZかCPDXの何れかの阻止円直径が22mm以下で、かつ各薬剤にCVAを添加した合剤ディスクの阻止円直径が単剤の阻止円直径と比較して5mm以上拡大した場合をESBLs産生菌と判定した。ただし、CPDXによる確認試験はNCCLSでは提案されていない。

(3) ドライプレート法

VITEK法と同様にNCCLSの微量液体希釈法によるESBLs判定基準に基づき、目視判定によるMIC値よりESBLs産生菌の判定を行った。KBディスク法同様、本法においてもCPDXによる確認試験はNCCLSでは提案されていない。

(4) Confirmation Panel 法

NCCLS の微量液体希釈法による ESBLs 判定基準に基づき、目視判定による MIC 値より ESBLs 産生菌の判定を行った。

収集および測定データの保存、集計の一部は、細菌検査システム/バクトシステム (栄研化学) を用いて行った。

C. 結果

1. 薬剤感受性 (耐性) 成績調査 - 年間集計成績 ; 4 年間のまとめ -

薬剤感受性成績の集計結果を耐性率で比較して菌種別、測定法別に表 3~表 14 に示した。なお、NCCLS ディスク法および微量液体希釈法は NCCLS 法として一括して集計した。以下に一般的に耐性率の高い菌種、耐性化が問題となっている菌種について、菌株数の多かった NCCLS 法についてのみでみた。

1) Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (表 3)

MRSA の β -ラクタム系薬以外の各種抗菌薬に対する耐性率は、アミノ配糖体系では GM は 43~52% と約半数が耐性であったが、年次的には耐性率低下の傾向であった。ABK 耐性率は本年は約 2% で、4 年間全体でも 3% 未満ときわめて低率であった。その他の抗菌薬に対する耐性率では、EM と CLDM では 83~96% で、近年耐性率がやや低下していた。MINO では 26~34%、新キノロン系薬では 60~95% であったが、LVFX に対する耐性率は 60~74% と他の 2 剤に比べて低かった。全体的には β -ラクタム系薬のほかアミノ配糖体系薬、マクロライド系薬、新キノロン系薬に多剤耐性の傾向であった。耐性率が低値であったものは VCM、ABK、ST 合剤で、特に VCM には耐性株は認められなかった。ST 合剤に対する耐性率は 4% 以下であった。

2) Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) (表 3)

MSSA の β -ラクタム系薬に対する耐性率は、PCG と ABPC では 69~99% であり、セフェム系および IPM では 10% 以下であった。GM、EM、CLDM、MINO に対する耐性率は、それぞれ約 14%、約 13%、4% 以下、1% 以下であった。新キノロン系薬耐性は NFLX を除いて 3~8% であった。なお、VCM 耐性株は認められず、ABK および ST 合剤に対する耐性率も 2% 以下と低値であった。また、年次的に耐性率の変化は認められなかった。

3) Coagulase-negative staphylococci (CNS) (表 3)

CNS における耐性率は PCG および ABPC では 75~88% で、セフェム系薬では 12~54%、IPM では 36~45% であった。GM および ABK に対する耐性率はそれぞれ 39~46%、2% 以下であった。EM、CLDM に対する耐性率は 34~60% で、年次的に耐性率増加の傾向であった。また、新キノロン系薬に対する耐性率は 23~60% であった。耐性率が低値であった薬剤は *S. aureus* と同様、VCM と ABK のほか AMK、MINO、CP であり、これらは年次的にも耐性率の変化は認められなかった。

4) *Enterococcus* (表 4)

E. faecalis の ABPC および IPM に対する耐性率は、それぞれ 2% 以下、3% 以下であった。新キノロン系薬に対しては 27~47% の耐性率であった。

E. faecium の ABPC に対する耐性率は 64~92% であり、IPM に対しても 70~81% が耐性であった。新キノロン系薬には 55~93% が耐性であった。

E. avium の ABPC に対する耐性率は 52~99% であり、IPM には 36~57% が耐性であった。新キノロン系薬には 6~28% が耐性であった。

これら 3 菌種の VCM に対する耐性率は 0.3% 以下であった。

一方、*E. casseliflavus/gallinarum* では ABPC に対する耐性率は、11~30% であり、IPM には 14~30% が耐性であった。新キノロン系薬には 5~57% が耐性であった。また、VCM 耐性率は年次的に相違が認められ、0~12% に分布した。

5) *Streptococcus* (表 5)

S. pneumoniae のペニシリン耐性は、希釈法では PCG の MIC によって判定され、11~20% が耐性であった。一方、ディスク法では MPIPIC で判定され、37~60% が耐性と判定されていた。CTX に対する耐性率は 5% 以下、IPM に対する耐性率は 3% 以下と低かった。EM および CLDM に対する耐性率は 25~54% であった。新キノロン系薬では OFLX、LVFX、CPFEX に対する耐性率は低く、0~7% であった。

S. pyogenes と *S. agalactiae* のペニシリン耐性率は 0.7% 以下ときわめて低率であった。また、EM および CLDM 耐性も 2~8% 以下と低かったが、年次的にやや増加の傾向であった。新キノロン系薬では OFLX、LVFX、CPFEX に対する耐性率が最も低く 7% 以下であった。

6) *Neisseria gonorrhoeae* (表 6)

N. gonorrhoeae の PCG 耐性は 18~43% であった。MINO に対する耐性率は 0~7% であった。新キノロン系薬では OFLX と

LVFX で年次的に耐性率の増加傾向が認められ、本年度はそれぞれ約 71%、約 30%であった。

7) *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*,
Haemophilus influenzae (表 7)

M. (B.) catarrhalis の ABPC 耐性率は 72% 以上であった。その他の β -ラクタム系薬に対する耐性率は平成 11 年までは 7%以下と低値であったが、本年度は CTM, FMOX においてそれぞれ約 21%、約 17%と増加していた。なお、CPZ/SBT と IPM には耐性株はほとんど認められなかった。MINO および EM には、それぞれ 2%以下、5%以下の耐性率であった。新キノロン系薬耐性は CPFX を除き、2%以下であった。

H. influenzae の ABPC 耐性率は 14~18% であり、本年はやや高かった。CTX および CAZ には、それぞれ 3%以下、8%以下と低い耐性率であった。MINO および CP 耐性はそれぞれ 2%以下、5%以下であった。また、新キノロン系薬に対する耐性率は、CPFX を除き 2%以下と低率であった。

8) ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (表 8, 9)

Pseudomonas aeruginosa の抗緑膿菌薬に対する耐性率は 10~20%台であり、年次的にも耐性率に変化は認められなかった。すなわち、PIPC, CAZ, CPZ/SBT に 12~17%の耐性率であった。AZT および IPM には 19~21%が耐性であった。GM には 15~16%が耐性であった。また、新キノロン系薬では NFLX の耐性率が約 12%と最も低く、他の 3 剤では 15~25%の耐性率であった。

Bulkholderia cepacia および *Stenotrophomonas maltophilia* は共に各種の抗菌薬に対して耐性株が多かった。 β -ラクタム系薬では、*B. cepacia* では CAZ の耐性率が最も低く 13~19%であり、次いで PIPC の耐性率が低かった。IPM は 46~53%と約半数が耐性であった。一方、*S. maltophilia* では CPZ/SBT の耐性率が 27~37%と最も低く、他の β -ラクタム薬では 49 以上の高い耐性率を示した。なお、IPM 耐性率は 95% 以上であった。アミノ配糖体系薬では両菌種ともに 72~95%と高い耐性率であった。新キノロン系薬は *B. cepacia* では CPFX と LVFX、*S. maltophilia* では LVFX と OFLX の耐性率がそれぞれ他剤に比べて低かった。ST 合剤と MINO は両菌種共に比較的低い耐性率であり、ST 合剤には 9~19%の耐性率であった。MINO 耐性は *B. cepacia* では 27~34%であったが、*S. maltophilia* には約 3% 以下ときわめて低かった。

Achromobacter xylosoxidans subsp. *xylosoxidans* および *Chryseobacterium-Empedobacter-Myroides-Flavobacterium* spp. (*Flavobacterium* group) も、多くの抗菌薬に耐性のものが多かった。耐性率の比較的低値であった抗菌薬は、*A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*

では PIPC, CAZ, CPZ/SBT, IPM, MINO で、15~31%であった。*Flavobacterium* group では MINO が 5%以下であったものの、他の抗菌薬には高い耐性率を示した。

Acinetobacter spp. では、AZT には 33~41%の耐性率であったものの、他の抗菌薬には約 16%以下の低い耐性率であった。なかでも MINO は 2%以下と最も低い耐性率であった。

9) 腸内細菌科 (表 10~13)

Escherichia coli と *Klebsiella pneumoniae* では、種々の抗菌薬に対する耐性率は低かった。*E. coli* における ABPC 耐性率は 26~29%であった。両菌種のセフェム系薬全体に対する耐性率は、10%以下であった。第 3 世代セフェムに対する耐性率は 4% 以下であった。また、AZT と IPM に対する耐性率は 2%以下であった。その他の抗菌薬では、アミノ配糖体系薬耐性は約 3%以下、MINO 耐性は 12%以下と低率であった。新キノロン系薬耐性は 13%以下での低い耐性率であったものの、本年の成績はやや高く、耐性率増加の傾向であった。

一方、*K. oxytoca* の成績は他の 2 菌種に比較して耐性率が高い傾向であった。すなわち、CEZ 耐性は 21~23%、CPZ/SBT 耐性は 3~7%、AZT 耐性は 5~7%であった。なお、その他の抗菌薬については先の 2 菌種と同様の傾向であった。

Enterobacter spp. および *Serratia marcescens* は、*E. cloacae* では第 2 世代セフェム (CTM, CMZ) には 52~93%が耐性であった。オキサセフェム 2 剤 (LMOX, FMOX) にはそれぞれ 5~12%、55~66%が耐性であり、LMOX の耐性率が低かった。第 3 世代セフェムには 9~33%の耐性率であった。IPM 耐性は 2%以下であり、アミノ配糖体系薬では 8%以下、新キノロン系薬では 18%以下と低い値であった。また、*E. aerogenes* は *E. cloacae* に比べて全体に耐性率が低い傾向であった。*S. marcescens* は *E. cloacae* とほぼ同様の結果であったが、CMZ, FMOX, AZT に対する耐性率が低い傾向であり、それぞれ 18~30%、27~28%、7~12%であった。新キノロン系薬耐性は 18% 以下と *E. cloacae* とほぼ同等であった。

Salmonella spp. および *Citrobacter freundii* では、*Salmonella* は ABPC には 11% 以下の耐性率であり、その他の抗菌薬に対する耐性率は低かった。新キノロン系薬には 1% 以下の耐性率であった。*C. freundii* は CTM と CMZ には 39~50%の耐性率であった。オキサセフェム 2 剤では LMOX には 2~9%の耐性率であったが、FMOX には 34~46%と高かった。第 3 世代セフェムには 9~35%の耐性率であった。IPM 耐性は低く 2%以下、アミノ配糖体系薬耐性は 1~7%、新キノロン系薬耐性は 5~14%と低い結果であった。

Proteus spp. および *Morganella morganii* では、*P. mirabilis* では MINO を除いて種々の抗菌薬に対する耐性率は低かった。一方、*P. vulgaris* では本来耐性である ABPC, CEZ, CCL, CTM を除く他の β -ラクタム系薬に対

する耐性率は低かった。*M. morganii* は *P. vulgaris* とほぼ同様の傾向であった。3 菌種の新キノロン系薬耐性は *P. mirabilis* の NFLX を除き、15%以下と比較的低値であった。*P. mirabilis* の NFLX 耐性は 17~29% と他に比べて高かった。

10) *Bacteroides* spp. (表 14)

Bacteroides spp. (*B. fragilis* group) における ABPC 耐性は 85%以上であったが、本年では約 95%であった。CMZ, FMOX, CPZ/SBT には 11~23%が、IPM には 3~6%が耐性であった。CLDM は 30~37%が耐性であった。MINO には 7~10%が耐性であった。CP は 5%以下と低い耐性率であった。

2. 血液培養陽性例の調査

平成 12 年 9 月の 1 か月間に 13 施設で実施された血液培養のうち、同一患者で同一菌種分離例を除いた陽性例の分離菌株数は 222 株で、1 菌種分離例から 189 株、複数菌分離例から 33 株が分離された。集計項目のうち、薬剤感受性成績は 1 年間の各施設の感受性成績集計結果とほぼ同様であったことから報告は割愛した。

1) 分離菌種、入院・外来および診療科別頻度 (表 15)

表 15 に菌種別分離株数を入院・外来および診療科別内訳とともに示した。上位分離菌は coagulase-negative staphylococci 53 株 (23.9%), *S. aureus* (MRSA および MSSA) 48 株 (21.6%), (23.9%), *K. pneumoniae* および *E. coli* 各 14 株 (6.3%), *E. faecalis* 12 株 (5.4%) および *P. aeruginosa* 9 株 (4.0%) などであった。外来由来は 8 株 (3.6%)、入院由来は 214 株 (96.4%) で、診療科別では内科由来が最も多く 92 株 (41.4%)、次いで外科 40 株 (18.0%)、小児科 27 株 (12.1%)、脳・神経外科、胸部外科および泌尿器科が 13 株 (5.8%) ~ 7 株 (3.2%) であった。

2) 基礎疾患別内訳 (表 16)

基礎疾患別内訳を表 16 に示した。基礎疾患の記載があったのは 79 株 (35.6%) の分離例で、143 株の分離例は未記入であった。記載のあった 79 例の基礎疾患としては、循環器疾患、次いで血液疾患と呼吸器疾患、ならびに消化器疾患などが多く認められた。

3) 年齢分布 (表 17)

年齢別分布は表 17 に示した。222 株のうち年齢の記載があったのは 191 株分離例で、191 株中、27 株 (14.1%) は 15 歳までの患者から分離され、16~40 歳の年齢層から 20 株 (10.5%)、41~60 歳の年齢層から 41 株 (21.5%) および 61 歳以上の年齢層から 103

株 (53.9%) が分離された。

4) IVH カテーテル留置の有無 (表 18)

IVH カテーテル留置の有無を分離菌種別に表 18 に示した。IVH カテーテル留置の有無に関する記載があったのは 78 株の分離例で、144 株の分離例は未記入であった。記載のあった 78 例のうち、IVH カテーテルが留置されていたのは 35 例 (44.9%)、非留置 43 例 (55.1%) であった。

3. 髄液培養陽性例の調査

1) 菌種別分離頻度 (表 19)

報告された髄液分離菌 121 菌株の菌種別内訳を表 19 に示した。分離菌種は多岐にわたっていたが、最も多く分離された菌種は *S. epidermidis* の 21 株 (17%) であり、その他の CNS 菌種 27 株を含めると総分離菌株の 22% であった。また MRSA, MSSA もそれぞれ 6 株、8 株分離されており、*Staphylococcus* 属だけで全体の約 30% を占めていた。

化膿性髄膜炎の主要な起炎菌である *H. influenzae* は 9 株 (7%)、*S. pneumoniae* は 5 株 (4%) であった。また *E. coli* も 3 株 (2%) 検出されていた。

2) 年齢別分離菌種 (表 20)

全分離菌種と年齢別内訳を表 20 に示した。*H. influenzae* の分離頻度は 1 歳未満で 31%、1~5 歳児では 71% 検出されており、全菌株が両年齢層から分離されていた。*S. pneumoniae* は小児患者で 2 株、成人では 3 株分離された。*E. coli* は全株、1 歳未満の乳幼児であった。MRSA, *P. aeruginosa* は高齢者から多く分離される傾向であった。

全体の年齢分布は 1 歳未満 11%、1~5 歳 6%、51~70 歳 21%、71 歳以上が 16% であり、乳幼児と高齢者に集中していた。

3) 診療科別分離菌種 (表 21)

全分離菌種の診療科別内訳を表 21 に示した。脳神経外科由来が 41 株と最も多く、次いで小児科由来 27 株、内科由来 17 株の順であった。

脳神経外科からは *E. faecalis* が 13 株 (32%) と最も多く、次いで *S. aureus* 9 株 (22%)、*S. epidermidis*、*P. aeruginosa* の順であった。

小児科由来では *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*E. coli* で全体の 52% を占めた。

内科からは CNS が 6 株 (35%) と最も多く分離され、次いで *S. pneumoniae* 3 株 (18%) であった。

4. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended-spectrum β -lactamases; ESBLs) 産生菌調査

判定結果一覧を表 22 に示した。検討に用いた 49 株のダブルディスク法による ESBLs 産生の判定が正しいと仮定した場合、各方法の検出率 (%) は VITEK 法で 31 株 (63.3%)、KB ディスク法では 3 薬剤いずれかで陽性と判定された菌株は 40 株 (81.6%)、ドライプレート法では 3 薬剤いずれかで陽性と判定された菌株は 49 株 (100%)、Confirmation Panel 法では 2 薬剤いずれかで陽性と判定された菌株は 48 株 (98.0%) であった。

KB ディスク法、ドライプレート法では、NCCLS で確認試験法に提案されていない CPDX を用いているが、NCCLS 提案法の CTX と CAZ の 2 薬剤による検出率は、KB ディスク法では 30 株 (61.0%)、ドライプレート法では 40 株 (81.6%) であった。特に、CTX により ESBLs 産生菌と判定された菌株の割合が低値であった。

D. 考察

平成 9 年～12 年の 4 年間にわたり、全国の医療施設の協力を得て、日常検査にて実施された薬剤感受性成績の収集および集計を行った。

1. 年間集計による薬剤感受性 (耐性) 成績調査

年間集計による薬剤耐性菌の動向調査は、各施設に菌種別の耐性率算出を依頼し、その成績を測定方法別に集計、解析した。なお、ここでは集計の目的やデータの質から全体的な傾向についてのみ言及するにとどめ、耐性率の詳細については後の項 (4) で述べる。

グラム陽性球菌については、*S. aureus* では MRSA における多剤耐性の傾向には年次的にみて大きな変化は認められなかった。MRSA、MSSA とともに耐性株の少ないとされる VCM、ABK、ST 合剤では、VCM には明らかな耐性株は認められず、後 2 者についても耐性株は依然少数と思われた。

CNS は今回も菌種にかかわらず一括して集計した。CNS には現在 30 種以上が含まれているが、菌種別に患者背景や材料別の分離頻度、薬剤感受性などに相違がみられることから、今後は特定の菌種に限定した集計の方がよいと思われる。しかし一方では、CNS は弱毒菌であることや施設によっては必ずしも菌種までの同定が行われていないことから、実際にはすべての施設から収集、集計することは困難と思われる。

臨床材料からの分離が多い菌種としては、*S. epidermidis*、*S. haemolyticus*、*S. hominis* subsp. *hominis* などあげられる。また、*S. saprophyticus* subsp.

saprophyticus は急性膀胱炎の原因菌として認知されている。CNS の薬剤感受性については、入院患者由来株に耐性菌が多いが、特に近年では高度かつ多剤耐性のもも多くみられるようになってきている。菌種別には *S. haemolyticus* や *S. epidermidis* に多剤耐性株が多い傾向である。これらの菌種や血管内留置カテーテルや脳室シャント、血液培養からの分離株については、調査の意義があるのかもしれない。なお、CNS も VCM と ABK には耐性株がほとんど認められなかった。

Enterococcus は臨床材料分離株のほとんどを占める 3 菌種 (*E. faecalis*、*E. faecium*、*E. avium*) と VCM 軽度耐性の性質を有する *E. casseliflavus/gallinarum* について集計した。*E. faecalis* では ABPC および IPM 耐性株はほとんど認められず、*E. faecium*、*E. avium* で耐性株が比較的多い傾向であった。なお、*E. casseliflavus/gallinarum* を除いて VCM に対して明らかに耐性と思われる株は認められなかった。

Streptococcus については 3 菌種について集計した。*S. pneumoniae* のペニシリン耐性およびマクロライド耐性率は共に年次的に増加の傾向であると思われた。*S. pyogenes* と *S. agalactiae* のマクロライド耐性は 3～8% と低率であったが、年次的に耐性率はやや増加の傾向がうかがえた。

グラム陰性球菌は *Neisseria gonorrhoeae* と *M. (B.) catarrhalis* について調査した。*N. gonorrhoeae* は菌株数が少なかったことから成績に偏りが生じ、わが国全体の現状が反映されたものではないが、ペニシリン耐性率は年次的に増加傾向が認められた。また新キノロン系薬耐性株も増加しているように思われ、今後も調査が必要と考えられた。また、*M. (B.) catarrhalis* はペニシリン系薬以外には耐性株はきわめて少ないものと思われた。

グラム陰性桿菌では、*H. influenzae* の ABPC 耐性率は 14～18% であり、年次的に若干の増加傾向がみられた。本菌における ABPC 耐性はほとんどは β -ラクタマーゼによるものであるが、その陽性率は国によって相違がみられている。わが国はアメリカに比べて低率である。なお、第 3 世代セフェム系薬や新キノロン系薬耐性の頻度はきわめて低いものと思われた。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌では、*P. aeruginosa* の CAZ および IPM 耐性率は 10～20% 台であり、年次的に大きな変化は認められなかった。その他の菌種では *S. maltophilia* と *B. cepacia* は IPM に対する耐性率も高く、しかも多剤耐性の傾向であった。MINO は *P. aeruginosa* 以外の菌種では耐性率が比較的低く、特に *Acinetobacter* spp. ではきわめて低率であった。

腸内細菌科では、薬剤耐性菌が多い *Enterobacter* と *Serratia* では第 3 世代セフェム系薬には 10～20% 台、IPM には 5% 以下の耐性率であり、年次的にも増加傾向は認められなかった。また、*Salmonella* spp. の ABPC 耐性は 10% 以下であり、年次的に変化は認められなかった。その他の菌種でもこれまでの傾向と比較して大きな変化は認められなかった。

Bacteroides spp.における IPM 耐性は低率 (6%以下) であった。一方, CLDM 耐性は比較的高率 (30%台) で, 年次的にやや増傾向であった。

2. 血液培養陽性例の調査

血液培養陽性例の調査施設数は 13 施設と少なかったことから, 分離菌株数は 222 株にとどまった。したがって昨年の 190 施設, 1,901 症例の集計成績と比較し明言できる項目は少なかったが, 上位検出菌種は *CNS*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* および *P. aeruginosa* で, 菌種および検出頻度は昨年と同様であった。また, 診療科別提出頻度および年齢別分布も昨年と同様で, 内科, 外科および小児科から多く提出され, 41 歳以上の症例が多かった。今回は基礎疾患および IVH カテーテル留置についての記載が 78~79 例で, 全体の約 35%と少なかったため, IVH カテーテルの有無による検出菌の特徴など抽出し得ない項目があったが, 血液疾患および循環器疾患などの基礎疾患が多いことならびに IVH カテーテル留置例が約半数であることなどは昨年と同様であった。

3. 髄液培養陽性例の調査

本年度の調査では合計 121 株の成績を集計した。分離菌の約 30%が *Staphylococcus* で占められていたが, その他の菌種は多岐に亘っていた。化膿性髄膜炎の主要起炎菌である *H. influenzae* および *S. pneumoniae* はそれぞれ 9 株 (7%) および 5 株 (4%) 分離された。今回, これら菌種の感受性検査結果は分離菌株数が少なかったため, 集計の対象とはしなかった。

4. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (Extended-spectrum β -lactamases; ESBLs) 産生菌調査

今回検討した 4 種類の方法による ESBLs 産生菌確認試験では, NCCLS 提案の ESBLs 確認試験で採用されている CTX と CAZ, およびこれら 2 剤と CVA との合剤による確認試験では, Confirmation Panel 法の検出率が最も良好で, 次いでドライプレート法であった。VITEK 法と KB ディスク法はともに 60%台と低値であった。しかし, KB ディスク法とドライプレート法では, NCCLS の提案法におけるスクリーニング試験で用いられている CPDX を確認試験においても CTX, CAZ と同様に使用する事により検出率が約 20%向上している。それぞれの薬剤による検出率を比較した場合も CTX, CAZ に比べて CPDX による検出率が最も高い。これは, わが国において検出される ESBL のタイプがアメリカで検出されるものとは異なることなどが考えられる。VITEK 法および他の CTX と CAZ を用いた判定では, すべて陰性となった菌株においても KB ディスク法とドライプレート法における CPDX では陽性となっていた。

現在のところ, ESBLs 産生菌を検出するための標準化された方法はなく, 今回の検討で各種検査法による検出の相違がうかがえた。今後は狭い地域ではなく, 全国レベルでの検討を重ねて検査方法の確立や ESBLs 産生菌の検出状況等を把握し, 有用な情報として各施設へ提供することができるような検討を重ねていきたい。

なお, 本研究は厚生労働省 振興・再興感染症研究事業「薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究」を受けて実施したものである。

G. 引用文献

- 1) 岩田 進, 長沢光章, 高橋俊司, 他: 臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤耐性株の MIC 測定に関する研究 (平成 9 年度耐性菌調査報告書), 1998.
- 2) 岩田 進, 長沢光章, 高橋俊司, 他: 臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤耐性株の MIC 測定に関する研究 (平成 10 年度耐性菌調査報告書), 1999.
- 3) 岩田 進, 長沢光章, 高橋俊司, 他: 臨床分離株の薬剤感受性成績調査および血液・髄液培養陽性例の検討 (平成 11 年度耐性菌調査報告書), 2000.
- 4) 平成 11 年度厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究 (主任研究者: 荒川親宜), 2000.
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Ninth informational supplement. NCCLS document M100- S9. NCCLS, Wayne, Pa., 1999.
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard 4th ed. NCCLS, Wayne, Pa., 1997.

表1 薬剤感受性(耐性)状況調査対象菌種

菌種 (略称)	
グラム陽性球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> (<i>S. aureus</i>) methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA) methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (MSSA) Coagulase negative Staphylococci (CNS) <i>Enterococcus faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>E. avium</i> <i>E. casseliflavus/gallinarum</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. agalactiae</i>	グラム陰性桿菌 (つづき) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> subsp. <i>xylosoxidans</i> <i>Chryseobacterium-Empedobacter-Myroides-Flavobacterim</i> (<i>Flavobacterium</i> group) <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> (<i>K. pneumoniae</i>) <i>K. oxytoca</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>E. aerogenes</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Morganella morganii</i> subsp. <i>morganii</i> (<i>M. morganii</i>)
グラム陰性球菌 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	嫌気性菌 <i>Bacteroides</i> spp. (<i>B. fragilis</i> group)
グラム陰性桿菌 <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholdelia cepacia</i>	

表2 菌種と集計対象抗菌薬の組合せ

菌属または種	薬剤数	抗菌薬
<i>Staphylococcus</i> spp.	25	PCG, MPPIC, ABPC, CEZ, CTM, CTX, CZX, CAZ, CMZ, FMOX, IPM, CPZ/SBT, GM, AMK, ABK, EM, CLDM, MINO, CP, VCM, NFLX, OFLX, LVFX, CPF, ST合剤
<i>Enterococcus</i> spp.	11	PCG, ABPC, IPM, EM, MINO, VCM, NFLX, OFLX, LVFX, CPF, ST合剤
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17	PCG*, MPPIC**, ABPC, CEZ, CTM, CTX, CMZ, FMOX, CPZ/SBT, IPM, EM, CLDM, MINO, VCM, NFLX, OFLX, LVFX, CPF
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>	16	PCG, ABPC, CEZ, CTM, CTX, FMOX, CPZ/SBT, IPM, EM, CLDM, MINO, VCM, NFLX, OFLX, LVFX, CPF
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10	PCG, CTX, CZX, CAZ, CMZ, MINO, NFLX, OFLX, LVFX, CPF
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	12	ABPC, CTM, CTX, FMOX, IPM, CPZ/SBT, EM, MINO, NFLX, OFLX, LVFX, CPF
<i>Haemophilus influenzae</i>	14	ABPC, CTM, CTX, CAZ, FMOX, IPM, AZT, CPZ/SBT, MINO, CP, NFLX, OFLX, LVFX, CPF
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	PIP, CAZ, IPM, AZT, CPZ/SBT, GM, AMK, NFLX, OFLX, LVFX, CPF
<i>Burkholdelia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxydans</i> subsp. <i>xylosoxydans</i> <i>Chryseobacterium, Empedobacter, Myroides, Flavobacterium</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp.	13	PIP, CAZ, CPZ/SBT, AZT, IPM, GM, AMK, MINO, NFLX, OFLX, LVFX, CPF, ST合剤
<i>Salmonella</i> spp.	24	ABPC, PIP, CEZ, CTM, CTX, CZX, CAZ, CMZ, CCL, LMOX, FMOX, CPZ/SBT, AZT, IPM, GM, AMK, MINO, CP, FOM, NFLX, OFLX, LVFX, CPF, ST合剤
<i>Salmonella</i> 以外の <i>Enterobacteriaceae</i>	22	ABPC, PIP, CEZ, CTM, CTX, CZX, CAZ, CMZ, CCL, LMOX, FMOX, IPM, CPZ/SBT, AZT, GM, AMK, MINO, NFLX, OFLX, LVFX, CPF, ST合剤
<i>Bacteroides</i> spp.	10	ABPC, PIP, CMZ, FMOX, CPZ/SBT, IPM, EM, CLDM, MINO, CP

*: 微量液体希釈法でのみ集計, **: NCCLS 標準ディスク法でのみ集計.

表3 年間集計による *Staphylococcus* 属の薬剤耐性率の比較 (NCCLS 法)

抗菌薬	菌種	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)				Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (MSSA)				Coagulase-negative <i>Staphylococci</i> (CNS)			
		年度	9年	10年	11年	12年	9年	10年	11年	12年	9年	10年	11年
PCG	総数	52102	81141	40445	12957	25386	44179	18037	9040	28998	37157	19711	8704
	耐性率%	99.9	99.6	99.2	99.9	69.4	74.7	72.1	73.0	85.4	81.7	83.2	82.5
MIPIC	総数	80702	120012	61868	15622	32660	61702	25776	8410	42822	47867	28050	5851
	耐性率%	100.0	100.0	100.0	100	0.0	0.0	0.0	0	60.7	58.4	61.6	74.0
ABPC	総数	69365	98278	54544	14696	31934	53873	26297	6253	41095	52604	27881	9797
	耐性率%	98.9	98.7	99.2	99.3	73.7	73.9	68.5	99.4	76.3	75.2	76.1	88.4
CEZ	総数	78563	112442	62046	15296	34059	59475	26474	8826	45046	53743	30577	7399
	耐性率%	93.7	97.3	95.5	96.0	0.7	0.7	1.1	0.5	39.8	39.3	43.3	47.0
CTM	総数	54901	85774	43973	12633	25397	48740	20818	9187	32015	43586	23189	8866
	耐性率%	93.6	96.3	91.4	93.2	0.9	0.9	0.4	0.3	37.2	33.3	40.6	19.0
CMZ	総数	51841	68555	31975	3332	24473	36559	17630	2975	30293	33611	18695	3600
	耐性率%	81.7	86.7	88.8	74.1	0.4	0.9	1.1	0	40.4	41.1	46.3	48.1
FMOX	総数	34479	48906	27869	8733	18234	30941	13879	5877	18879	27952	15365	7927
	耐性率%	85.6	87.3	90.1	90.0	0.4	2.7	0.3	0.2	27.4	24.8	39.1	24.5
CTX	総数	13406	14491	10490	1866	5172	7222	4819	1111	9147	7167	5450	643
	耐性率%	94.2	90.5	95.9	90.7	0.8	0.4	0.3	0.6	42.7	28.3	40.6	42.9
CZX	総数	9035	7359	2967	—	4254	4084	1096	—	3821	3047	1808	—
	耐性率%	98.2	98.9	99.5	—	2.3	3.3	1.9	—	42.5	46.0	53.8	—
CAZ	総数	9576	11463	4677	2065	3051	6752	2181	995	6745	8091	2518	1958
	耐性率%	97.3	97.4	97.0	98.2	2.9	6.4	2.3	9.7	46.9	43.4	48.8	50.2
CPZ/SBT	総数	14840	17809	11516	2373	5996	12097	5460	1213	7985	10596	5213	1846
	耐性率%	86.1	85.4	90.2	100.0	0.3	1.4	0.3	0.2	11.5	16.2	20.7	19.6
IPM	総数	74254	115299	60497	17832	31683	62189	27550	11281	43195	56774	31040	11443
	耐性率%	88.2	88.2	91.7	82.8	2.2	0.6	0.3	0.4	43.0	40.5	44.5	35.9
GM	総数	77055	109539	55370	16677	31140	57149	24514	11295	43436	55967	29457	11099
	耐性率%	52.2	46.6	48.2	42.5	13.6	13.8	13.9	13.3	42.2	39.1	41.8	46.2
AMK	総数	30761	34946	21860	4231	11449	19287	8961	3738	14656	14151	8887	1036
	耐性率%	17.5	15.7	14.8	11.4	1.5	1.7	1.1	1.2	5.3	4.5	4.5	6.9
ABK	総数	38304	62840	36586	13578	14063	27992	14209	7569	15984	25644	13753	8697
	耐性率%	2.7	1.8	1.1	1.9	0.5	0.4	0.4	0.4	1.9	2.1	1.0	0.6
EM	総数	75087	103973	57572	13269	30452	52827	24084	8028	46920	46560	27137	6928
	耐性率%	94.1	95.7	93.8	93.9	12.5	13.3	13.1	10.1	40.9	48.0	51.2	59.7
CLDM	総数	74136	105286	59200	12384	31199	53595	24575	7196	40966	48973	28866	6130
	耐性率%	87.5	87.6	87.5	83.1	0.4	3.5	3.7	2.5	33.7	34.6	38.2	45.5
MINO	総数	77611	115818	63713	17882	32511	60418	28221	14732	42295	57287	32163	11556
	耐性率%	26.2	33.7	32.4	34.3	0.9	0.8	0.9	0.5	4.8	4.5	4.8	5.8
CP	総数	16711	26371	12299	4722	6715	15737	5488	5575	6903	11944	7726	4696
	耐性率%	8.9	11.8	10.9	6.8	2.3	2.4	2.4	1.3	11.7	9.5	10.1	9.7
VCM	総数	75221	116688	61549	17064	60066	58625	25920	10733	39158	53137	26197	9826
	耐性率%	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.7	0.1	0.1
NFLX	総数	12436	9343	7242	3641	3754	4970	2012	1809	4592	4083	2153	1884
	耐性率%	94.0	94.7	93.7	97.0	10.8	5.8	6.9	14.9	43.6	46.9	53.0	59.4
OFLX	総数	58137	74917	37086	3261	25784	40895	17040	2966	32036	32628	17432	750
	耐性率%	91.1	87.5	85.5	84.4	4.9	5.4	4.2	2.5	44.4	42.4	43.3	59.7
LVFX	総数	17625	32691	20332	10883	5125	16412	8717	7002	12483	22816	11097	9222
	耐性率%	65.8	67.8	74.2	60.4	4.6	3.6	3.3	3.5	26.1	23.9	31.0	23.2
CPFX	総数	8967	7317	5151	789	3722	4702	2316	446	3654	3280	3098	285
	耐性率%	92.5	92.8	92.1	90.9	6.4	8.0	6.8	4.7	46.0	43.9	49.6	44.2
ST合剤	総数	51815	75776	43666	8639	21676	41586	18573	5813	26924	35206	20689	6464
	耐性率%	1.1	3.5	1.7	1.9	0.6	1.4	0.7	0.7	23.8	24.1	23.7	22.5