

20010119

厚生科学研究費補助金
厚生科学特別研究事業

アシネトバクター等多剤耐性
グラム陰性桿菌に関する調査研究

(H13-特別-066)

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 荒川 宜親

平成14(2002)年4月

平成13年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

「アシネトバクター等多剤耐性グラム陰性桿菌に関する調査研究」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	飯沼由嗣 長沢光章	名古屋大学医学部附属病院検査部 防衛大学校病院中央検査部	助手 主任技官
研究協力者	加藤はる 八木哲也 柴田尚宏 柴山圭吾 土井洋平 山根一和 横山佳子 川端敏之 甲斐久美子 和知野純一 結城篤 橋北義一 高橋俊 郡美夫 吉岡浩明 新井和明 黒澤直美 向坂元秀 馬場尚志 奈田俊 嶋本桂子 平間佑美 宮松貴子	国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 国立感染症研究所 細菌・血液製剤部 名古屋大学医学部保健学科 防衛医科大学校病院 検査部 埼玉医科大学附属病院 検査部 埼玉医科大学附属病院 検査部 千葉市立病院 検査部 埼玉県立がんセンター 検査部 埼玉県立小児医療センター 検査部 越谷市立病院 検査部 戸田中央臨床臨床検査研究所 名古屋大学医学部附属病院 検査部 名古屋大学医学部附属病院 検査部 名古屋大学医学部附属病院 検査部 名古屋大学医学部附属病院 検査部 名古屋大学医学部附属病院 検査部	

目 次

I.	総括研究報告書 荒川宜親	-----	1
II.	分担研究報告書		
	長沢 光章	グラム陰性桿菌の薬剤感受性試験結果-----	2 1
	飯沼 由嗣	薬剤耐性菌の検査方法等に関する調査-----	3 4
III.	参考資料、その他	-----	4 9
IV.	グラム陰性桿菌による院内感染症の防止のための留意点-----		6 3
		—マニュアル作成の手引き—	

菌株提供+アンケート協力施設一覧

労働福祉事業団 美唄労災病院
滝川市立病院
市立室蘭総合病院
陸上自衛隊札幌病院
札幌鉄道病院
名古屋大学医学部附属病院
福島県立会津総合病院
(財)太田総合病院附属太田西ノ内病院
青森県立中央病院
弘前大学医学部附属病院
厚生連農業協同組合連合会長岡中央総合病院
信楽園病院
山本組合総合病院
秋田組合総合病院
財団法人広南会 広南病院
東北大学医学部附属病院
国立栃木病院
栃木県済生会宇都宮病院
日本大学医学部附属板橋病院
東邦大学医学部附属大森病院
社会福祉法人 三井記念病院
財団法人 結核予防会 複十字病院
社会保険中央総合病院
(財)長野市保健医療公社 長野市民病院
君津中央病院
千葉市立病院
東海大学医学部附属病院
山梨医科大学医学部附属病院
埼玉県立がんセンター
自治医科大学附属病院大宮医療センター
防衛医科大学校病院
越谷市立病院
さいたま市立病院
前橋赤十字病院
社会保険 群馬中央総合病院
館林厚生病院
伊勢崎市民病院
(株)日立製作所 日立総合病院
総合病院 土浦協同病院
茨城県立中央病院
総合病院 取手協同病院
筑波大学附属病院
国立長野病院
富山医科薬科大学附属病院
厚生連高岡病院
公立松任石川中央病院
小松市民病院
公立能登総合病院
石川県立中央病院
浜松医科大学医学部附属病院
藤枝市立総合病院
袋井市立袋井市民病院

静岡県立総合病院
静岡市立静岡病院
沼津市立病院
鈴鹿中央総合病院
上野総合市民病院
厚生連松阪中央総合病院
岐阜県立岐阜病院
岐阜大学医学部附属病院
国立名古屋病院
岡崎市民病院
厚生農業協同組合連合会 更生病院
国立療養所 東名古屋病院
和歌山県立医科大学附属病院
国立南和歌山病院
社会保険紀南総合病院
関西労災病院
兵庫県立尼崎病院
財団法人 甲南病院
医療法人社団神鋼会 神鋼病院
神戸大学医学部附属病院
奈良県立三室病院
奈良県立医科大学附属病院
市立豊中病院
近畿大学医学部附属病院
(財)結核予防会 大阪府支部大阪病院
関西医科大学附属病院
大阪医科大学附属病院
西神戸医療センター
市立舞鶴市民病院
京都市立病院
京都府立医科大学附属病院
福井社会保険病院
松江赤十字病院
鳥取大学医学部附属病院
山口県立中央病院
長門総合病院
国立下関病院
山口大学医学部附属病院
公立学校共済組合 中国中央病院
広島県厚生連 尾道総合病院
厚生連廣島総合病院
広島大学医学部附属病院
広島県立広島病院
国立病院呉医療センター
財団法人 倉敷中央病院
三豊総合病院
香川県立中央病院
厚生農業協同組合連合会 滝宮総合病院
愛媛県立中央病院
高知医科大学附属病院
高知赤十字病院
高知市立市民病院
熊本中央病院
公立玉名中央病院

佐賀医科大学医学部附属病院
佐賀県立病院好生館
鹿児島市立病院
鹿児島大学医学部附属病院
大分県立病院
長崎市立市民病院
唐津赤十字病院
福岡大学附属病院
沖縄県立北部病院
福島県立医科大学附属病院
富士吉田市立病院
自治医科大学附属病院
重井医学研究所附属病院
岐阜県立多治見病院
大垣市民病院
国立循環器病センター
焼津市立総合病院
市立函館病院
弘前市立病院
獨協医科大学越谷病院
市立四日市病院
京都大学医学部附属病院
奈良県立奈良病院
滋賀県立成人病センター
松山赤十字病院
東北労災病院
兵庫医科大学病院
藤田保健衛生大学病院
駿河台日本大学病院

アンケートのみ協力施設一覧

国家公務員等共済連合会 斗南病院
札幌医科大学医学部附属病院
旭川医科大学附属病院
国立療養所札幌南病院
八戸市立市民病院
労働福祉事業団 燕労災病院
公立角館総合病院
岩手医科大学附属病院
盛岡赤十字病院
県立胆沢病院
県立江刺病院
松阪市民病院
済生会松阪総合病院
羽島市民病院
松江生協病院
高松赤十字病院
大分医科大学医学部附属病院
医療法人同心会 古賀総合病院
久留米大学病院
労働福祉事業団 神戸労災病院
福井医科大学附属病院
大津市民病院

京都第二赤十字病院
足利赤十字病院
国立療養所 東宇都宮病院
帝京大学医学部附属病院
長野県立こども病院
諏訪中央病院
聖マリアンナ医科大学病院
横浜市立市民病院
横浜市立大学医学部附属病院
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
埼玉医科大学総合医療センター
埼玉社会保険病院
群馬大学医学部附属病院
愛媛大学医学部附属病院
千葉県がんセンター
三重大学医学部附属病院
川崎医科大学附属病院
由利組合総合病院
島根医科大学医学部附属病院
北海道大学医学部附属病院
和歌山労災病院
埼玉県立循環器・呼吸器病センター
国立がんセンター中央病院
千葉大学医学部附属病院
松江市立病院
九州大学医学部附属病院
社会保険 京都病院
滋賀医科大学医学部附属病院
獨協医科大学病院
埼玉医科大学附属病院
国立金沢病院
N T T 東日本札幌病院
国立嬉野病院
熊本大学医学部附属病院

その他、匿名の施設が数施設ありました。

1. 総括研究報告書
(平成13年度)

アシネトバクター等多剤耐性グラム陰性桿菌に関する調査研究
主任研究者 荒川 宜親（国立感染症 細菌・血液製剤部）

研究要旨

Acinetobacter 属菌とその近縁の緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、*Burkholderia cepacia*、*Serratia* 属菌などのグラム陰性桿菌の臨床分離株を国内の 135 施設から収集し、グラム陰性桿菌によく用いられる抗菌薬に対する耐性の獲得状況を調査した。同時に、193 施設の細菌検査室における薬剤耐性菌の分離、同定、感受性試験等の実際に関するアンケート調査を行った。

調査研究に協力が得られた医療施設の内訳は、地方自治体設置施設 34%、団体立施設 21%、国立大学附属病院 14%、私立大学附属病院 13%、私立医療法人 4%、国立療養所・病院 6%、省庁附属病院 3%の順であった。施設規模別では、500～1000 床が 45%、200～500 床が 42%、1000 床以上が 11%、200 床以下が 2%の順であった。

Acinetobacter 属菌 246 株、*B. cepacia* 45 株、緑膿菌 494 株、*Serratia* 属菌 299 株について薬剤感受性試験を実施した結果、イミペネム、レボフロキサシン、アミカシンの何れか二系統以上に同時に多剤耐性を獲得した株の株数と分離頻度は、*Acinetobacter* 属菌で 6 株(2.3%)、*B. cepacia* で 10 株(22%)、緑膿菌で 42 株(8.5%)、*Serratia* 属菌で 4 株(1.3%)であり緑膿菌と *B. cepacia* で多剤耐性の進行が顕著であった。特にこれら三系統全てに耐性を獲得した三剤耐性株は、緑膿菌で 13 株(2.6%)、*B. cepacia* で 1 株(2.2%)、*Acinetobacter* 属菌で 1 株(0.38%)確認された。また、SMA 法によるスクリーニングと PCR 解析によりメタロ-β-ラクタマーゼ産生株は、少なくとも *B. cepacia* 4 株(8.9%)、*Acinetobacter* 属菌で 8 株(2.9%)、緑膿菌で 13 株(2.6%)、*Serratia* 属菌で 6 株(2.0%)が確認された。多剤耐性株は、尿路系と呼吸器系の臨床材料から分離される傾向が強かった。

アンケートの回収率は 193/286=67.5%であった。MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）を院内感染対策の対象としている医療施設は 100%であったが、緑膿菌は 77%、VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）は 71%、ESBL 産生菌は 54%の施設でのみ対策の対象となっていた。薬剤感受性試験は 89%の施設で微量液体希釈法が実施され、連鎖球菌、嫌気性菌、*Helicobacter pylori* 等では、disk 拡散法等が代替法として採用されていた。検出がやや難しい ESBL（基質拡張型 β-ラクタマーゼ）産生菌では 77%、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌では 65%の施設において分離検出の為の配慮がなされていた。

細菌検査担当の技師数は、3 名が最も多く 24%の施設を占めていた。特に 10 年以上の経験を有する検査技師は 1 名のみの施設が 45%を占めており、0 名の施設も 20%見られた。

分担研究者

飯沼由嗣 名古屋大学医学部附属病院
検査部 助手
長沢光章 防衛医科大学校病院
検査部 主任技官

A. 研究目的

院内感染症は、これまで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)などのグラム陽性の多剤耐性菌によるものが多く、医療現場では専らそれらに注意が払われて来た。しかし、最近では、*Serratia* 属菌、*Enterobacter* 属菌、緑膿菌などによる同時多発性血流感染症が国内各地の医療機関で発生し、死亡者も出るなど、これらのグラム陰性桿菌による院内感染症は社会的に重大な関心事となっている（末尾添付、通知一覧を参照）。

国外でも米国疾病対策センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)により、集中治療室(ICU)で院内感染症の原因菌として問題となっている MRSA や VRE に加え、フルオロキノロン耐性緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)や第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)などの動向が監視されている 1)。

これまで、緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵菌、さらに *Serratia* 属菌、*Enterobacter* 属菌、肺炎桿菌、大腸菌などの腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌に対しては、カルバペネムやフルオロキノロンなど幾つかの抗菌薬が有効であったため、院内感染対策上はあまり重視されて来なかった経緯があるが、近年、それらの菌種における多剤耐性化が進んでおり 2)、その動向が警戒されている。近年、*Acinetobacter* 属菌(*Acinetobacter* spp.)、特に

A. baumannii による院内感染症や術後感染症の発生が海外で問題となっている 3)。中でも本菌種は、集中治療室(ICU)など易感染者を治療する施設における院内感染症の起因菌として欧米で警戒されている 4)。一方、最近、国内で臨床分離された *Acinetobacter* 属菌の中に、通常は本菌に有効な抗菌活性が期待できるイミペネム(IPM)などのカルバペネム薬に耐性を獲得した株が発見されたとの調査報告もあり 5)、国内でも *Acinetobacter* 属菌に対する関心が高まっている。しかし、国内における *Acinetobacter* 属菌などグラム陰性桿菌における多剤耐性の獲得状況については、施設毎の調査結果として幾つかの報告があるが、多施設に亘る調査は行われておらず、その実態には不明な点が多い。そこで、*Acinetobacter* 属菌とその近縁のグラム陰性桿菌である *P. aeruginosa*、*B. cepacia*、さらに *Serratia* 属菌などを国内の医療施設より収集し、それらについて、薬剤耐性、特にグラム陰性桿菌による感染症の治療薬として重要な位置を占めるカルバペネム系薬、アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬等に対する耐性の獲得状況を調査した。また、同時に、国内の医療施設における細菌検査や薬剤感受性試験の実態などを把握するためのアンケート調査を並行して実施した。さらに、これらのグラム陰性桿菌による院内感染症への対策を講じる為の諸要点を整理し、その骨子を別添の「グラム陰性桿菌による院内感染症の防止のための留意点(案)」としてとりまとめた。

B. 研究方法

1) 調査研究協力依頼施設

(社)日本臨床衛生検査技師会会員の所属 286 施設の病院長と検査部門の責任者に対し、以下に示す分離菌株の提供ならびにアンケート調査への協力を依頼する依頼状(別添資料)を送付し、病院長の許可を得た上で調査を実施した。アンケート調査用紙の内容は、細菌検査室で実施されている日常的な細菌検査、薬剤耐性菌の検査に関するもの(別添資料)とした。

2) 調査期間

調査の期間は平成 14 年 2 月 25 日から 3 月 10 日とした。

3) 調査菌種

調査の対象とした菌種は、院内感染症の起因菌と

して国内外で問題となりつつある *Acinetobacter* 属菌、*B. cepacia*、*P. aeruginosa* (緑膿菌)、*Serratia* 属菌の 4 菌種とした。特に、*Acinetobacter* 属菌、*B. cepacia*、*Serratia* 属菌の 3 菌種については、調査期間中に患者の臨床材料から分離された株について 1 患者 1 株を限度として重複分離を避け全株を収集した。一方、*P. aeruginosa* については、血液培養分離株を収集対象としたが、もし該当する株が無い場合には、調査期間に何らかの臨床材料から分離された最初の 5 株を収集した。

4) 薬剤感受性試験

海外の ICU における院内感染の原因菌として問題となりつつあり、しかも多剤耐性株の分離が国内で報告される等関心事となっている、*Acinetobacter* 属菌、*B. cepacia*、*Serratia* 属菌、*P. aeruginosa* (緑膿菌) の 4 菌種で、雑菌の混入や菌株の生育不良等を除外した約 1,100 株について 12 種類の抗グラム陰性桿菌用抗菌薬に対する薬剤感受性試験を実施した。

試験方法は、NCCLS (米国臨床検査標準化委員会) の定める微量液体希釈法に準拠した薬剤感受性試験用パネル(ドライプレート)を(株)栄研化学に委託して作成し使用した。

得られた試験結果をもとに MIC (最小発育阻止濃度) 値の累積度数分布表などを作成した。

5) メタロ-β-ラクタマーゼの産生株の確認

セフトジジム(CAZ)や IPM に耐性を示しメタロ-β-ラクタマーゼの産生が疑われる株については、SMA (メルカプト酢酸ナトリウム: sodium mercaptoacetic acid) disk 法と PCR 解析(IMP-1, IMP-2, VIM-2 型)を実施した。

6) アンケートの集計

193 施設より回答のあったアンケートの集計を行った。

(倫理的側面での配慮)

各医療施設で臨床分離された細菌の菌種や薬剤感受性試験結果に関する個別の情報やアンケートの回答内容については、個人名は含まれず、したがって、データベースの情報から菌株が分離された個人を逆に遡って特定することはできない。しかし、メタロ-β-ラクタマーゼを産生する *Acinetobacter* 属菌や多剤耐性株などが分離された施設名などのデータの管理と取り扱いについては、データベース内で施設名を数値化するなど十分な

配慮を行っている。

(10/45=22%)
イミベネム(I)耐性株 3株 (3/45=6.7%)
アミカシン(A)耐性株 35株
(35/45=78%)

C. 研究結果

1. 収集菌株の薬剤感受性試験結果

1) 収集された菌株の数

本調査により収集された菌種とその株数は以下の如くである。

(1)ブドウ糖非発酵菌群

Acinetobacter 属菌 307株
Burkholderia cepacia 61株
Pseudomonas aeruginosa (緑膿菌) 553株

(2)腸内細菌科

Serratia 属菌 342株

また、それらが分離された臨床材料別の件数は、表2に記載したが、詳しい内訳は分担研究報告書を参照されたい。

2) 薬剤感受性試験結果

収集された菌株の内、生育が不良の株やコンタミしていた株を除いた株に対し薬剤感受性試験を実施し、得られた各耐性株の分離株数を図1示す。

a) *Acinetobacter* 属菌 (被試験株：264株)

耐性株数

レボフロキサシン(L)耐性株 23株
(23/264=8.7%)
イミベネム(I)耐性株 9株
(9/264=3.4%)
アミカシン(A)耐性株 8株
(8/264=3.0%)

検査した264株中、レボフロキサシン(LVFX)耐性が23株(8.7%)で確認された。また、イミベネム(IPM)耐性株とアミカシン(AMK)耐性株は、各々9株と8株確認され分離率は各々、3.4%と3.0%であった。IPM、LVFX、AMKの何れか1剤以上に耐性を獲得した株は33株(13%)確認され、それらのうち20株(61%)は呼吸器系由来の臨床材料から分離された。血液系材料から分離された株も2株(6.1%)認められた。一方、尿路系からは7株(21%)が分離された。また、本菌種では、創部その他から株数は少ないものの4株(12%)が分離されており、*Acinetobacter* 属の耐性株は、臨床材料を問わず広く分離されている事が確認された。

b) *B. cepacia* (被試験株：45株)

耐性株数

レボフロキサシン(L)耐性株 10株

検査した45株中、AMK耐性株が35株(78%)で確認され、本菌種においては既にアミノグリコシド耐性株が多いことが指摘されているが、今回の調査でもAMK耐性率が高度である事が確認された。また、LVFX耐性が10株(22%)、IPM耐性が3株(6.7%)で確認された。

IPM、LVFX、AMKの何れか1剤以上に耐性を獲得した株は37株(82%)確認され、それらのうちの70%に相当する26株(58%)は呼吸器系由来の臨床材料から分離されたが、尿路系からは1株(2.7%)のみであった。しかし、血液系材料から分離された株も4株(8.9%)認められた。

c) *P. aeruginosa* (被試験株：494株)

耐性株数

レボフロキサシン(L)耐性株 109株
(111/494=23%)
イミベネム(I)耐性株 67株
(67/494=14%)
アミカシン(A)耐性株 23株
(23/494=4.7%)

検査した緑膿菌494株中、LVFX耐性が111株(22.5%)、IPM耐性が67株(13.6%)で確認された。また、AMK耐性も23株(4.7%)で確認された。

IPM、LVFX、AMKの何れか1剤以上に耐性を獲得した株は147株(30%)確認され、それらのうちの69株(47%)は呼吸器系由来の臨床材料、52株(35%)は尿路系の臨床材料から分離された。血液系材料から分離された株も4株(4.8%)認められた。しかし、本菌種では、創部その他からも22株(15%)が分離されており、緑膿菌の耐性株は、臨床材料を問わず広く分離されていた。

d) *Serratia* 属菌 (被試験株：299株)

耐性株数

レボフロキサシン(L)耐性株 19株
(19/299=6.4%)
イミベネム(I)耐性株 9株
(9/299=3.0%)
アミカシン(A)耐性株 3株
(3/299=1.0%)

検査した299株中LVFX耐性が19株(6.4%)、IPM

耐性が 9 株(3.0%)で確認された。また、AMK 耐性も 3 株(1.0%)で確認された。

IPM、LVFX、AMK の何れか 1 剤以上に耐性を獲得した株は 27 株(9.0%)確認され、それらのうちの 19 株(70%)は尿路系の臨床材料から分離された。

3) 多剤耐性株の分離率

薬剤耐性を調査した 4 菌種について、多剤耐性の獲得状況を分析した。図 1 に各抗菌薬に対する菌種毎の耐性株の株数を示す。

a) *Acinetobacter* 属菌 (被試験株 : 264 株)

二剤耐性株	
IA 耐性株	2 株 (2/264=0.76%)
IL 耐性株	2 株 (2/264=0.76%)
LA 耐性株	1 株 (1/264=0.38%)
三剤 (ILA)耐性株	1 株 (1/264=0.38%)

図 1 に示すごとく *Acinetobacter* 属菌は、264 株検査されたが、そのうちの 5 株(1.9%)は、IPM(I)、LVFX(L)、AMK(A)などの二系列の抗菌薬に同時に耐性を獲得した多剤耐性株であった。また、AMK 耐性の 8 株の内、半数の 4 株が二系列以上に多剤耐性を獲得していた。一方、IPM 耐性の 9 株のうち、過半数の 5 株が、2 系統以上に多剤耐性を獲得していた。全体に占める多剤耐性株の株数は 6 株でその割合は 2.3%であった。

三系統の薬剤に全て耐性を獲得した株は 1 株で、それは尿から分離された。

b) *B. cepacia* (被試験株 : 45 株)

二剤耐性株	
IA 耐性株	2 株 (2/45=4.4%)
IL 耐性株	0 株 (0/45=0%)
LA 耐性株	7 株 (7/45=16%)
三剤 (ILA)耐性株	1 株 (1/45=2.2%)

B. cepacia は、45 株が検査されたが、AMK 耐性が 35 株で確認され、それは全体の 78%を占め極めて高い耐性率(% Resistance)を示した。また、AMK 耐性の 35 株の内、10 株(29%)は、IPM あるいは LVFX など他の系列の抗菌薬にも同時に耐性を獲得した多剤耐性株であった。一方、IPM 耐性の 3 株、LVFX 耐性の 10 株中、過半数の 8 株が、2 系統以上に多剤耐性を獲得していた。

三剤耐性株は 1 株でカテーテルの先端より分離され、その割合は、1/45=2.2%であった。

c) *P. aeruginosa* (被試験株 : 494 株)

二剤耐性株	
IA 耐性株	1 株 (1/494=0.20%)
IL 耐性株	23 株 (23/494=4.7%)
LA 耐性株	5 株 (5/494=1.0%)
三剤 (ILA)耐性株	13 株 (13/494=2.6%)

緑膿菌は、494 株が検査されたが、その 41 株(8.3%)は、IPM、LVFX、AMK のうちの何れか二系統以上の抗菌薬に同時に耐性を獲得していた。41 株のうち、特に IPM と LVFX に同時に耐性を獲得した株は、35 株でその大半を占めた。また、AMK と LVFX に同時耐性を示す株は 18 株、IPM と AMK に同時耐性を示す株は 14 株認められた。

三系統全てに耐性を獲得した株は 13 株確認されたが、そのうちの 10 株は尿など尿路系の臨床材料から分離され、残りの 2 株は喀痰、1 株は創部ガーゼから分離されていた。

d) *Serratia* 属菌 (被試験株 : 299 株)

二剤耐性株	
IA 耐性株	1 株 (1/299=0.33%)
IL 耐性株	3 株 (3/299=1.0%)
LA 耐性株	0 株 (0/299=0%)
三剤 (ILA)耐性株	0 株 (0/299=0%)

Serratia 属菌は、299 株が検査されたが、その 4 株(1.3%)は、IPM、LVFX、AMK のうちの何れか二系統以上の抗菌薬にも同時に耐性を獲得した多剤耐性株であった。三剤耐性株は存在しなかった。

4) メタロ-β-ラクタマーゼ産生株

IPM などのカルバペネム薬に耐性を付与するメタロ-β-ラクタマーゼを産生する株は *Acinetobacter* 属菌で 8 株 (8/264=3.0%)、*B. cepacia* で 4 株 (4/45=8.9%)、*P. aeruginosa* (緑膿菌)で 13 株 (13/494=2.6%)、*Serratia* 属菌で 6 株 (6/299=2.0%)であった。表 1 に IPM 耐性株数とメタロ-β-ラクタマーゼ産生株数を示す。図 6 にメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌に対する IPM、LVFX、AMK の MIC 値の分布を示す。緑膿菌と *Serratia* 属菌では、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌は、IPM に高度耐性を示す以外に LVFX と AMK にも高度耐性を獲得している株が多い。

5) メルカプト酢酸ナトリウム法(SMA 法)の有効性の検証

メタロ-β-ラクタマーゼを阻害するメルカプト酢

酸ナトリウム(SMA)を用いたスクリーニング試験では、指標となる抗菌薬に CAZ あるいは IPM を用いた場合、緑膿菌の 1 株を除き陽性株は全て、PCR 解析でも陽性となり、検出率はほぼ 100%であった。尚、SMA 法陽性であるにもかかわらず、既知のメタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子を検出する PCR 検査で陰性であった *P. aeruginosa* の 1 株については、現在解析中である。

6) 耐性株が分離された臨床材料

IPM、LVFX、AMK の何れか一剤以上に耐性を獲得した株が分離された臨床材料の件数を表 3～表 5 に示す。緑膿菌と *Acinetobacter* 属菌の耐性株は呼吸器系材料から分離される頻度が高い傾向が見られたが、*Serratia* 属菌は、尿路系材料から分離される傾向が高かった。また、緑膿菌の 3 剤耐性株は尿路系材料より多く分離される傾向が見られた。一方、表 2 と図 2 に株が分離された臨床材料の件数と、IPM、LVFX、AMK の何れか一剤以上に耐性を獲得した株が分離された臨床材料の割合を示す。*B. cepacia* を除き緑膿菌、*Acinetobacter* 属菌、*Serratia* 属菌では、尿路系臨床材料から耐性株が分離される率が高いことが示された。

2. アンケートの集計結果

a) アンケートの回収率

アンケート調査に対する依頼は 286 施設に発送し、193 施設から回答が得られたため、回収率は、 $193/286=67.5\%$ であった。

b) 調査研究に協力した医療施設の種別

地方自治体などが設立した施設は 34%、団体立病院は、21%、国立大学附属病院は 14%、私立大学附属病院は 13%、国立療養所・病院は 6%、私立の医療法人は、4%、省庁附属病院は 3%であった。

c) 調査に協力した医療施設の規模と職員配置

ベッド数別では、500～1000 床が 45%、200～500 床が 42%、1000 床以上が 11%、200 床以下が 2%であった。細菌検査を担当する検査技師数は、3 名が最も多く 24%の施設を占めていた。また、2 名の施設は 19%、4 名の施設は 16%見られたが、1 名のみの施設も 8%存在した。一方、細菌検査に 10 年以上の経験を有する検査技師は 1 名のみと言う施設が 45%を占めており、2 名は 21%存在したものの、0 名の施設も 20%に見られた。今後、細菌検査の体

制を充実させる計画を考えている施設は 7%存在したが、82%では現状維持であり、減員は 4%の施設で計画されていた。

d) 薬剤感受性試験結果の方法

全体の 83%の施設が微量液体希釈法を採用しており、細菌自動検査装置による判定が行われていた。その他、disk 拡散法を採用している施設は 15%存在し、Etest も 2%の施設で実施されていた。特に、連鎖球菌、嫌気性菌、*Haemophilus* 属、*Moraxella* 属、*Vibrio* 属、*Campylobacter* 属、*Helicobacter pylori*、*Bacillus* 属では、自動機器では検査できないため disk 拡散法など手法を替えた試験法が実施されていた。

e) ESBL 産生菌の検出のための配慮

欧米で問題となっている ESBL 産生菌の分離と検出の為、77%の施設において特別な配慮が行われていた。そのうち、NCCLS が提案しているスクリーニングと確認のための試験を実施している施設は、88%であった。クラブラン酸を用いた確認試験法は、double disk 法が 48%、微量液体希釈法が 39%であった。また、PCR による遺伝子型の検査は 20%の施設が実施していたが、自施設で実施しているのは 5%で、残りは外部へ依頼していた。一方、簡便法である「twin test 法」は 28%の施設で試みられていた。ESBL 産生菌と判定した場合は、NCCLS が推奨するように、「全てのペニシリン、セファロsporin、アズトレオナムに耐性」と報告する施設は 53%を占めたが、その他の 34%の施設は、各々の判断を加えて報告していた。

f) メタロ-β-ラクタマーゼ産生株の検出

国内で問題となっているメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の分離と検出の為、65%の施設において特別な配慮が行われていた。そのうち、メルカプト酢酸ナトリウム法 (SMA 法) によるスクリーニングは、65%の施設で試みられていた。また、PCR による遺伝子型の検査は 13%の施設が実施していたが、自施設で実施しているのは 5%で、残りの 8%は外部へ依頼していた。メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌と判定した場合は、「全てのβ-ラクタム薬に耐性」と報告する施設は 43%を占めたが、その他の 33%の施設は、試験結果をそのまま報告していた。メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌を検出した場合、67%の施設では、主治医や看護師に注意を促す為、試験結果報告書に何らかのコメントが付されて返されていた。

g) 院内感染対策の対象菌種

院内感染対策の対象菌種としては、MRSA はほぼ全ての施設で対象菌種とされていたが、緑膿菌は 77%、VRE は 71%、ESBL 産生菌は 54%の施設で院内感染対策の対象菌種とされていた。この調査結果は、平成 11 年度の科学技術振興調整費による「院内感染の防止に関する緊急研究」の調査結果とくらべ、10%程度上昇していた。

h) 院内感染対策

ESBL 産生菌やメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌が検出された場合の対応としては、6割強の施設では、個室管理や手洗い、グローブの使用などの接触感染予防策が実施されていた。

D. 考 察

1. 薬剤感受性試験結果について

IPM、LVFX、AMK の何れか二系統以上に同時に耐性を獲得した多剤耐性株の分離頻度は、*B. cepacia* で 45 株中 10 株(22%)、緑膿菌で 494 株中 42 株(8.5%)、*Acinetobacter* 属菌で 264 株中 6 株(2.3%)、*Serratia* 属菌では 299 株中 4 株(1.3%)であった。特に、ヒピテン等の消毒剤耐性を示すことで院内感染対策上しばしば問題となる *B. cepacia* では、AMK に対する耐性株が多く、全体の 78%(35 株)が AMK 耐性を獲得しており、それを背景にして IPM、LVFX などに同時に耐性を獲得した多剤耐性株が多くなっていた。これらの多剤耐性株は、呼吸器系材料から分離される件数と率が共に高かった(図 2)が、*Acinetobacter* 属菌、緑膿菌、*Serratia* 属菌では、同時に尿路系由来材料からも多く分離され、特に *Serratia* 属菌では、尿からの分離株は 77 株で全体の 299 株の 23.6%に過ぎなかったのに対し、1 剤以上の耐性を獲得した 27 株のうちの 19 株(70%)が、尿から分離されていた(図 2)。これらの事実は、尿や喀痰には耐性株が多く含まれている可能性を示しており、それらの処置や処理などの際には、接触感染や飛沫感染により周囲の患者に拡散しない為の配慮や対策が必要となっている事を示している。緑膿菌では、IPM と LVFX に同時に耐性を獲得した株が 36 株(7.3%)を占めており、今後の動向に注意する必要がある。*Acinetobacter* 属では、LVFX 耐性株が 23 株(8.7%)確認され、緑膿菌と同様にフルオロキノロン耐性株の今後の増加を警戒する必要がある。

さらに IPM、LVFX、AMK の三系統全てに耐性を獲得した耐性株も、緑膿菌で 13 株(2.6%)、*B. cepacia* で 1 株(2.2%)、*Acinetobacter* 属菌で 1 株(0.38%)確認され、それらは尿から多く分離される傾向が見られた。尿中には様々な抗菌薬が排出され、濃度も数百 μg/ml 以上の高濃度になる事が多く、そのような中で耐えて生き延びるには多剤耐性と高度耐性をともに獲得しなければならない。尿から分離された多剤耐性の緑膿菌では、三系統の薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)値が 128 μg/ml 以上を示す高度多剤耐性株が多く見られ、今後、緑膿菌における高度多剤耐性化の進行に留意する必要がある事があらためて確認された。この種の多剤耐性株による感染症が発生した場合、治療に用いる抗菌薬の選択範囲が非常に限定され、化学療法を実施する上で大きな障害となる事が懸念される。感染症法では、定点施設でニューキノロン、カルバペネム、抗緑膿菌用アミノ配糖体に同時に多剤耐性を獲得した「薬剤耐性緑膿菌」による感染症が発生した場合に届け出が求められているが、その報告数は年間数十件(2001 年は 75 件)となっている。今回の調査では、135 施設から分離された 494 株の緑膿菌のうち、13 株が多剤耐性の「薬剤耐性緑膿菌」に相当し、その率は 2.6%となっているが、感染症法に基づく定点施設からの報告状況を考えると、この種の多剤耐性緑膿菌を増加、蔓延させない為に、今後も引き続き医療現場における抗菌薬の適正使用と感染予防策の徹底が強く求められていると言えよう。

1996~1997 年にかけての日本における予備調査(H. Kurokawa, et al., Lancet 353(9170):2162, 1999)では、メタロ-β-ラクタマーゼを産生する緑膿菌(*P. aeruginosa*)は 1.3%、セラチアは、4.4%程度と報告されている。1996~1997 年の予備調査は、500 床未満の施設が中心であったが、今回は主に 500 床以上の施設を中心とした調査であり、1996~1997 年の結果と単純には比較できないが、少なくとも今回の調査結果では、メタロ-β-ラクタマーゼを産生する緑膿菌とセラチアは、各々 2.6%と 2.0%であった。この結果からは、緑膿菌では、メタロ-β-ラクタマーゼ産生株は倍増、*Serratia* 属菌では漸減傾向にある事が示唆されるが、1996~1997 の調査対象であった小規模施設では、さらに高い分離率となっている可能性も懸念される。国内の大規模施設

設では抗菌薬の適正使用が推進されつつあり、その効果がある程度反映し、多剤耐性株の発生や増加がこの程度に抑制されているのかも知れない。しかし、感染症や微生物関連の学会発表などによれば、メタロ-β-ラクタマーゼを産生する緑膿菌や *Serratia* 属菌が、引き続き各地の医療施設から分離・報告されている事も事実である。小規模の医療施設では、水面下でこれらの耐性株が漸増している可能性もあり、引き続きの調査と十分な警戒、監視が必要と考えられる。

表1にイミペネム耐性株に占めるメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)産生株の比率を示す。*Acinetobacter* 属菌、*B. cepacia*、*Serratia* 属菌では、その比率が60%を越えており、IPM 耐性株の多くがメタロ-β-ラクタマーゼ産生株であることが明らかとなった。しかし、緑膿菌では、イミペネム耐性株に占めるメタロ-β-ラクタマーゼ産生株の比率は19%であり、残りの約8割はD2 ポリン蛋白の減少や染色体性のAmpC 型セファロスポリナーゼの過剰産生株と考えられる。菌株毎にIPMのMIC値を検討すると、メタロ-β-ラクタマーゼ産生株は、IPMに耐性を示すのみならず、セフトジジム(CAZ)とスルバクタム/セフォペラゾン(S/C)に高度耐性(MIC, >128 μg/ml)を示す傾向があり、この点がメタロ-β-ラクタマーゼ産生株の識別点になると考えられる。しかし、*Acinetobacter* 属菌や *B. cepacia* では、CAZ や S/C に対する耐性度が必ずしも高い株ばかりとは言えず、全てのグラム陰性桿菌に普遍的な現象ではない。ただし、少なくとも緑膿菌と *Serratia* 属菌では、IPM 耐性に加え CAZ と S/C にも高度耐性を示す株はメタロ-β-ラクタマーゼ産生株である可能性が高いと言えよう。

図3や図6に示すように、メタロ-β-ラクタマーゼを産生する緑膿菌や *Serratia* 属菌では、IPMのMIC値が64 μg/ml以上となる場合が多いが、*Acinetobacter* 属菌や *B. cepacia* では、大半が16 μg/ml以下程度である。この事実は、メタロ-β-ラクタマーゼ産生株を識別する際に、IPMへの耐性度が必ずしも参考にならないことを示している。

また、図4と図6に示すように、緑膿菌ではメタロ-β-ラクタマーゼ産生株は、レボフロキサシンやアミカシンに同時に耐性を獲得している場合が多く、多剤耐性株の可能性が高いため、早期発見とともにその蔓延を防止する対策が必要と考えら

れる。

図5-1、5-2に、各々の菌種で、IPM、LVFX、AMKの少なくとも1剤以上に耐性を獲得した株に対する、各薬剤のMIC値のプロットを示す。図1と比較して検討した場合、特に緑膿菌では2剤以上の多剤耐性菌の割合が高くなっており、全般的に多剤耐性化が進行していることが明らかとなった。また、*B. cepacia* は従来より、アミノグリコシド耐性株が多いことが指摘されているが、AMK耐性株は、LVFXにも同時に耐性を獲得している傾向が強く、本菌種における多剤耐性化の進行に注意を払う必要がある。

ブドウ糖非発酵菌群に属する *Acinetobacter* 属菌は、近年、欧米でICUや外科系の治療ユニットにおいて院内感染の原因菌として警戒されるようになった菌種である。しかし、これらのグラム陰性桿菌に対しては、1970~1980年代に開発された、広域抗菌スペクトルを示すセフェム系薬、カルバペネム、アミノグリコシド、フルオロキノロンなど各種の抗菌薬が奏効する場合が多く、感染症の治療の際には、現時点で比較的多種類の抗菌薬が選択可能であり、多剤耐性菌であるMRSAやVREによる感染症と比べその治療が比較的容易な事例が多かった。したがって、今回の調査でも従来から院内感染症の起因菌として警戒されている緑膿菌については、約4分の3の施設で院内感染対策の対象菌種とされているものの、*Acinetobacter* 属菌や *Serratia* 属菌、*Enterobacter* 属菌などを監視や対策の対象外としている施設が少なくないのが現実である。しかし近年、広域抗菌スペクトルを示すセフェム系薬、カルバペネム、アミノグリコシド、フルオロキノロンなどの抗グラム陰性桿菌用の抗菌薬に耐性を獲得した *Acinetobacter* 属菌が海外や国内の医療施設で分離されるようになっており、それらの動向についても今後、特別な警戒が必要となっている。

Acinetobacter 属菌に関する全国的な調査は今回が最初である。収集した264株の中で、抗グラム陰性桿菌用の抗菌薬として賞用されているカルバペネム、アミノグリコシド、フルオロキノロンの三系統に関する薬剤感受性試験結果では、LVFX(L)耐性株は、23株(8.7%)、IPM(I)耐性株は9株(3.4%)、AMK(A)耐性株は8株(3.0%)であり、それらの何れかの二剤に耐性を獲得した株は、IA耐性株2株

(0.76%)、IL 耐性株 2 株 (0.76%) LA 耐性株 1 株 (0.38%)、また、三剤 (ILA)耐性株は 1 株 (0.38%) 確認された。既に、カルバペネムなどに耐性を獲得した *Acinetobacter* 属菌の地域的な施設内流行が内外の医療施設において報告されている。今回の 135 施設の参加協力による全国的な調査では、幸いにも IPM 耐性株の分離率は、3.4%程度との値が得られており、メタロ- β -ラクタマーゼ産生株も 8 株 (3.0%) であり、この種の耐性菌は、国内では、現時点では「比較的稀な耐性菌」である事が確認された。しかし、三系統全てに耐性を獲得した多剤耐性の *Acinetobacter* 属菌株も 1 株確認されており、今後の状況の如何によっては、これらの耐性株が増加、蔓延する恐れは否定できない。特に ICU など感染防御能力の低下した患者を多く扱う治療ユニットでの警戒を強める必要がある。多剤耐性を獲得した *Acinetobacter* 属の増加や蔓延を避ける為、抗菌薬の適正使用に一層留意すると共に、そのような耐性株が出現した場合は、施設内や施設間での伝播・拡散を防止するため、MRSA や VRE と同様に、実効ある標準予防策や接触感染予防策の実施が必要不可欠と考えられる。

B. cepacia では、検査した 45 株中 35 株(78%)が AMK に耐性を獲得しており、また 10 株(22%)が LVFX に耐性を獲得していた。AMK と LVFX の二剤に耐性を獲得した株も 8 株認められ、また、IPM 耐性株も 3 株認められた。更に、三剤耐性株も 1 株確認される等、本菌種における多剤耐性化の進行が確認された。*B. cepacia* は、クロルヘキシジン を主成分とする各種消毒薬に抵抗性を示す事から院内感染対策上、警戒されて来た。今後、さらに、抗グラム陰性桿菌用の抗菌薬に広範な耐性を獲得した株の出現と増加に対し十分な注意が必要となっている。

多剤耐性株は、主に喀痰などの呼吸器系材料や尿などの尿路系材料から分離される事が多く、必ずしも感染症の起因菌となっていない場合も多いが、創部や血液系材料などから分離され感染症の起因菌である可能性が強く疑われる場合もある。細菌が各種の抗菌薬が排出される尿中で耐えて生き延びる為には多剤高度耐性の獲得は必要条件となっているため、図 2 に示す如く *Acinetobacter* 属菌や緑膿菌、*Serratia* 属菌では、尿路系の臨床材料から、多剤高度耐性株が分離検出される傾向が高

いが、尿路系で発生した耐性株が呼吸器系や術創など抗菌薬の濃度がそれほど高くないと考えられる部位に伝播、定着し感染症の原因となるものと考えられる。特に多剤耐性を獲得した *Acinetobacter* 属菌、*Serratia* 属菌や *Enterobacter* 属菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌による血流感染症は、医療施設内でしばしば遭遇する感染症である。これらの菌種はエンドトキシンを産生するため、血流中に侵入すると短時間にショックや多臓器不全を誘発し感染死の原因となる。したがって、特に血液疾患患者や術後患者などを収容する臨床現場では、十分な警戒が必要な菌種である。また、国内で発生した *Serratia* 属菌による血流感染症の同時多発の事例では高齢者などでは死亡する危険性が高いため、早期の診断と治療の開始等、特に注意が必要である。

さらに、グラム陰性桿菌の多剤耐性株に対しては、MRSA や VRE と同様に、院内感染対策の視点からも増加や拡散の防止に努力する必要がある、感染症を発生した患者のみならず保菌者においても標準予防策や接触感染予防策などの徹底が必要と考えられる。

平成 10 年度の厚生科学研究費補助金により、メタロ- β -ラクタマーゼ産生株を PCR 解析を用いず簡便かつ安価に検出する「メルカプト酢酸ナトリウム disk 法(SMA 法)」を開発したが、それは現在(株)栄研化学より市販されている。この試験法を用いて今回の分離株をスクリーニングしたところ、PCR 陽性株ではほぼ全てが陽性となり、その実用性が確認された。

2. アンケート調査結果について

今回、国内の 500 床以上の規模の医療施設における細菌検査や耐性菌の検査の実態を把握する為アンケート調査をおこなった。細菌検査や耐性菌の検査は、院内感染対策を実施する上で重要な位置を占めていると考えられるが、近年、病院経営の効率化などの視点から臨床検査を外部の検査機関等に依託・外注する動きが強くなっており、細菌検査もその例外では無くなっている。したがって、細菌検査室の規模や人員の削減が計画されている施設も少なくない。しかし、生化学検査と異なり、細菌検査の領域では ESBL 産生菌、メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌、 β -ラクタマーゼ非産生の

ペニシリン耐性インフルエンザ菌など、次々と新しい耐性菌が出現しつつある中で専門的な知識や技術の更新が常に必要となっており、しかも、最終的には人手による確認試験が必要な場合も多いため、細菌検査は自動検査装置に完全に置き換える事が困難な業務となっている。つまり、細菌検査に十分習熟し、自動検査装置が出した結果を点検、吟味できる経験や知識を蓄積した熟練した細菌検査担当者を配置する事が必要となっている。しかし、ベッド数が500床以上の大規模医療施設が大半を占める今回の調査でも、細菌検査に3名の職員しか配置されていない施設が24%を占め、次いで2名の施設が19%、4名の施設が16%の順となっており、しかも、10年以上の細菌検査の経験のある職員が1名のみという施設が45%存在した。この事実は、院内感染対策の方針や感染症の診断と治療計画の決定に重要かつ不可欠な情報を提供する細菌検査に従事する職員数を最低限に抑えつつ日常の医療行為がcaろうじて行われている現実をものごとっている。そこで、院内感染対策の強化の視点からも、細菌検査の体制の充実が図られる必要があり、それを可能とする保険診療体制の整備と充実が必要不可欠となっている。

また、今回の調査では、欧米や我が国で増加しつつあるESBL産生菌とメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の分離や検出について日常の検査業務の中でどの程度の配慮が行なわれているかを調べた。その結果、前者に対しては約8割の施設では、何らかの配慮や対応がとられていたが、残りの2割の施設ではESBL産生菌の検出の為の対応や配慮が未実施となっている。同様に、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌に対しては、35%の施設において、検出のための配慮が未実施となっている。院内感染対策の対象菌種としてはMRSAがほぼ全ての施設で対象に上がっているものの、以前から院内感染の起原因菌として問題となっている緑膿菌では77%の施設でしか対象菌種になっておらず、さらにESBL産生菌では、54%の施設でしか院内感染対策の対象とされてない。したがって、*Acinetobacter* 属菌や *Serratia* 属菌などその他のグラム陰性桿菌の多剤耐性株などへの配慮は、ほとんどなされていないのが現状である。そこで、*Serratia* 属菌などによる同時多発的な院内感染事故としての血流感染症を減らすためにも、それらの菌種に対し警戒を促し、

検出技術の向上のための技術講習会など様々な方策が微生物関連学会関係者や行政により推進される必要がある。

3. 総合的考察

Serratia 属菌や緑膿菌、*Enterobacter* 属菌、*Acinetobacter* 属菌などによる血流感染症が発生した場合、検査結果は迅速に病棟や主治医に報告され、遅滞ない治療の開始と原因究明が行われる必要がある。しかし、医療経営の「効率化」などのため、細菌検査を医療施設外へ委託する傾向が特に中小規模の医療施設で進んでおり、しかもそれを可能とする最近の法改正も行われている。しかし、これは院内感染対策を充実し、医療事故的な院内感染症を減少させようとする視点からは逆行したものと考えられる。事実、東京都内で発生した、*Serratia marcescens* の同時多発事例の場合、検査センターで結果が出てから、担当医師に情報が届くのに数日を要していた事が指摘されている。休日や土日を挟んだ場合でも、医療施設内に細菌検査室が整備されておれば、少なくとも検査結果が出た段階で、病棟の看護婦や担当医師に緊急報告する事が可能である。つまり、血流感染症など患者の生命予後に強い影響を与える細菌検査体制は、緊急検査として実施できるよう、少なくとも各医療施設内で充実・整備される必要がある。つまり、一般生化学検査と同じ視点からの、無原則的な「効率化」を前提とした細菌検査部門の外部委託化の推進には慎重でなければならない。

E. 結論

Acinetobacter 属菌 246 株、*B. cepacia* 45 株、緑膿菌(*P. aeruginosa*)494 株、*Serratia* 属菌 299 株について薬剤感受性試験が実施された結果、IPM、LVFX、AMK の何れか二系統以上に同時に多剤耐性を獲得した株の分離頻度は、*B. cepacia* で 10 株(22%)、緑膿菌で 42 株(8.5%)、*Acinetobacter* 属菌で 5 株(2.9%)、*Serratia* 属菌で 4 株(1.3%)であり緑膿菌と *B. cepacia* での多剤耐性化の進行が顕著であった。特にこれら三系統全てに耐性を獲得した三剤耐性株は、緑膿菌で 13 株(2.6%)、*B. cepacia* で 1 株(2.2%)、*Acinetobacter* 属菌で 1 株(0.38%)確認された。また、メタロ-β-ラクタマーゼ産生株は *B. cepacia* で 4 株(8.9%)、*Acinetobacter* 属菌で 8 株(2.9%)、緑膿菌で

13 株(2.6%)、*Serratia* 属菌で 6 株(2.0)%で確認され各菌種で漸増傾向が見られた。

MRSA を院内感染対策の対象としている医療施設は 100%であったが、緑膿菌は 77%、VRE は 71%、ESBL 産生菌は 54%の施設で対策の対象となっていた。検出がやや難しい ESBL 産生菌では 77%、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌では 65%の施設で分離検出の為の配慮がなされていた。

細菌検査を担当する検査技師の数は、一施設あたり 3 名が最も多く全体の 24%の施設を占めていた。特に 10 年以上の経験を有する検査技師は 1 名のみと言う施設が 45%を占めており、0 名の施設も 20%見られた。

また、海外の資料や発表論文、今回の調査結果等を参考に、「グラム陰性桿菌による院内感染症の防止のための留意点(案)」をとりまとめた。

F. 健康危機情報

イミペネム、レボフロキサシン、アミカシンの何れか二系統以上に同時に多剤耐性を獲得した株の分離頻度は、*B. cepacia* で 22%、緑膿菌で 8.3%、*Acinetobacter* 属菌で 2.9%、*Serratia* 属菌で 1.3%であり緑膿菌と *B. cepacia* での多剤耐性化が顕著であった。特にこれら三系統全てに耐性を獲得した三剤耐性株は、緑膿菌で 2.6%、*B. cepacia* で 2.2%、*Acinetobacter* 属菌で 0.38%であり、それらの動向については今後十分監視するとともに、院内感染対策の対象菌種として警戒を呼び掛ける必要がある。また、カルバペネム高度耐性を付与する IMP-型メタロ-β-ラクタマーゼを産生する株は *B. cepacia* で 8.9%、*Acinetobacter* 属菌で 3.0%、緑膿菌で 2.6%、*Serratia* 属菌で 2.0%で確認され、今後の動向を引き続き監視する必要がある。

G. 研究発表(予定)

1. 学会発表

飯沼由嗣、長沢光章、荒川宜親、アシネトバクター等グラム陰性菌における多剤耐性の獲得状況、第 14 回日本臨床微生物学会総会、平成 15 年 2 月、名古屋

2. 長沢光章、飯沼由嗣、荒川宜親、我が国における薬剤耐性菌の検査の現状について、第 14 回日本臨床微生物学会総会、平成 15 年 2 月、名古屋

H. 参考文献

1. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report, data summary from January 1996 through December 1997: A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control*. 1999 Jun;27(3):279-84.
2. Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg AB, Smith-Erichsen N. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Aug;23(8):441-6.
3. Wong TH, Tan BH, Ling ML, Song C. Multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a burns unit-clinical risk factors and prognosis. *Burns*. 2002 Jun;28(4):349-57.
4. Dettenkofer M, Ebner W, Els T, Babikir R, Lucking C, Pelz K, Ruden H, Daschner F. Surveillance of nosocomial infections in a neurology intensive care unit. *J Neurol*. 2001 Nov;248(11):959-64.
5. Sugino Y, Iinuma Y, Nada T, Tawada Y, Amano H, Nakamura T, Hasegawa Y, Shimokata K, Shibata N, Arakawa Y. Antimicrobial activities and mechanisms of carbapenem resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Kansenshogaku Zasshi*. 2001 Aug;75(8):662-70.

厚生労働省通知等

a) 「セラチアによる院内感染防止対策の徹底等について(医薬安第 88 号 平成 12 年 7 月 4 日)」

b) 「セラチアによる院内感染防止対策の徹底等について(医薬安第 127 号 平成 12 年 10 月 27 日)」

c) 「エンテロバクター菌による院内感染防止対策の徹底等について(医薬安第 129 号 平成 13 年 9 月 4 日)」

d) 「セラチアによる院内感染防止対策の再徹底について(医薬安第 012100 号 平成 14 年 1 月 21 日)」

主任研究者の研究協力者

加藤はる：国立感染症研究所 細菌・血液製剤部

八木哲也：同 上

柴田尚宏：同 上

柴山恵吾：同 上

土井洋平：同 上

山根一和：同 上

横山佳子：同 上

川端敏之：同 上

甲斐久美子：同 上

和知野純一：名古屋大学医学部保健学科

図1 主要4菌種における多剤耐性の獲得パターン

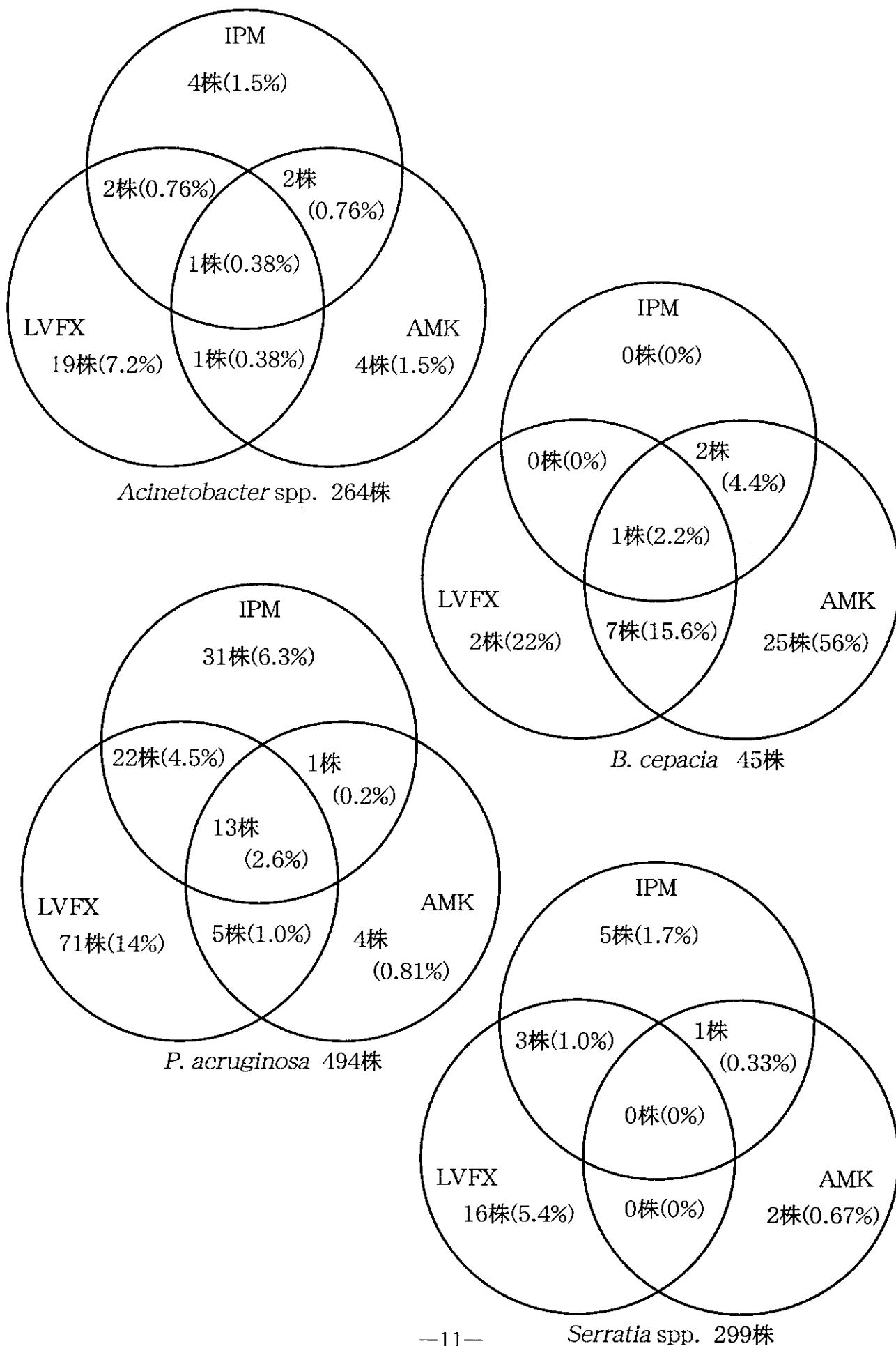


図2 IPM, AMK, LVFXの何れか1剤以上に耐性を示した株が分離された臨床材料の割合

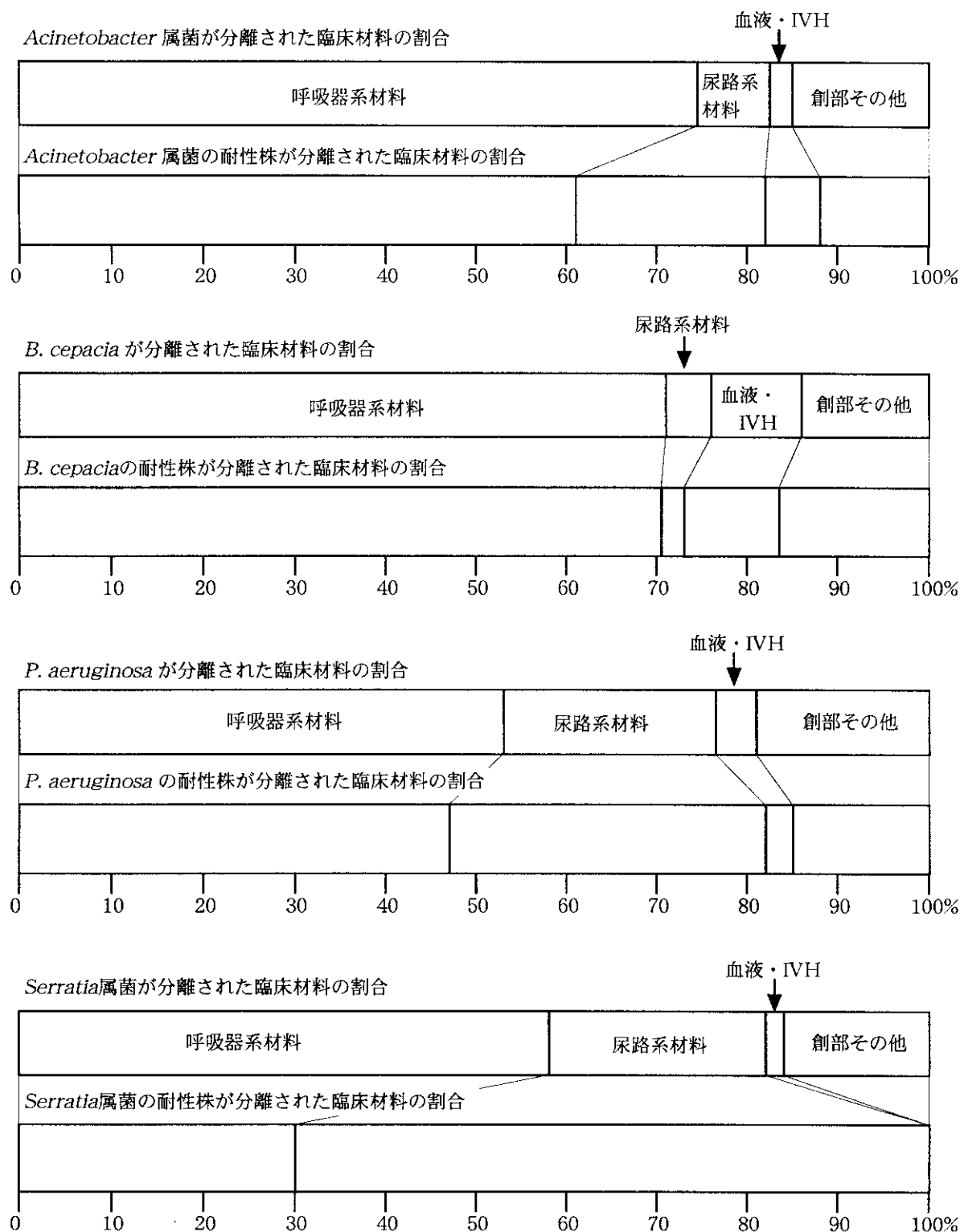


図3 メタロ-β-ラクタマーゼ産生株に対するIPMのMIC(μg/ml)値の分布

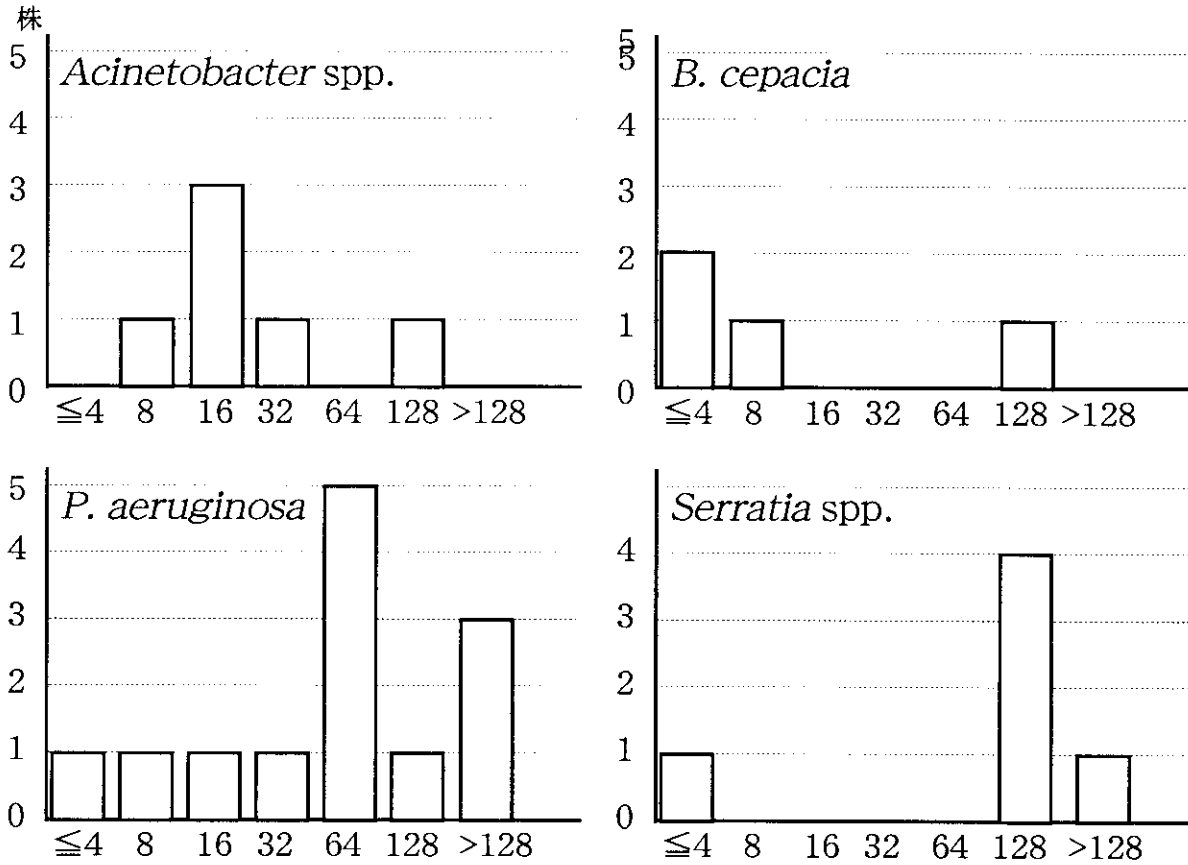


図4 メタロ-β-ラクタマーゼ産生株に対するLVFXとAMKのMIC(μg/ml)値の分布

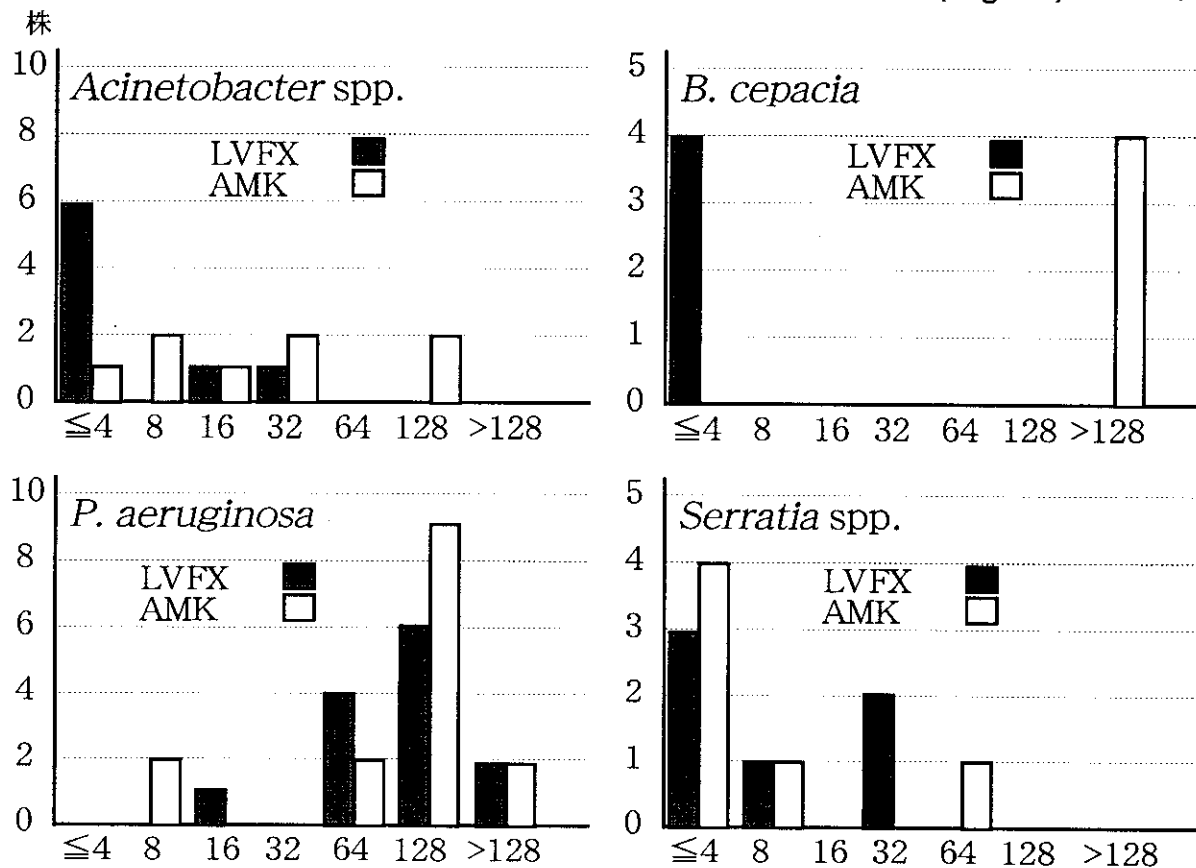


図5-1 IPM, LVFX, AMKの何れか1剤以上に耐性を獲得した株に対する各抗菌薬のMIC($\mu\text{g/ml}$)値のプロット

