

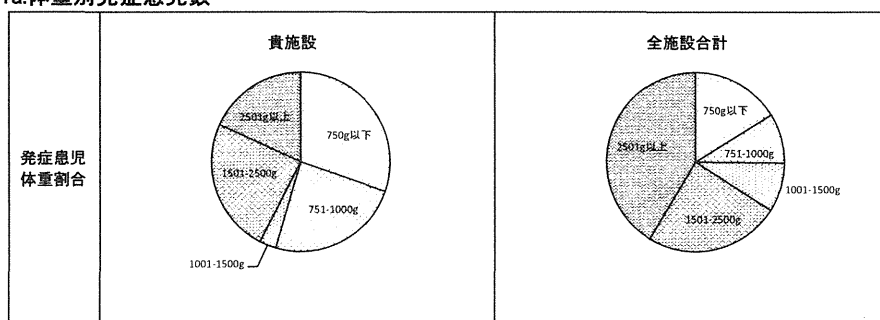
## 2) 2010年-2012年出生の極低出生体重児のNICUにおける感染症に関するアンケート調査とその報告方法について

2010年より、新生児感染対策研究会では毎年NICUにおける新生児感染症の全国調査を行ってきた。毎年NICUのある432施設にアンケートを送付して、2010年は173施設（VLBW入院4469人）、2011年は122施設（3137人）、2012年は111施設（2638人）のデータを回収できた。その結果の一部は前章で述べた。各施設の感染症データを、全国集計値との比較で、以下の様に報告した。

### 新生児集中治療室(NICU)部門 還元情報

施設名 A  
 施設番号 (111)  
 対象期間 2012年

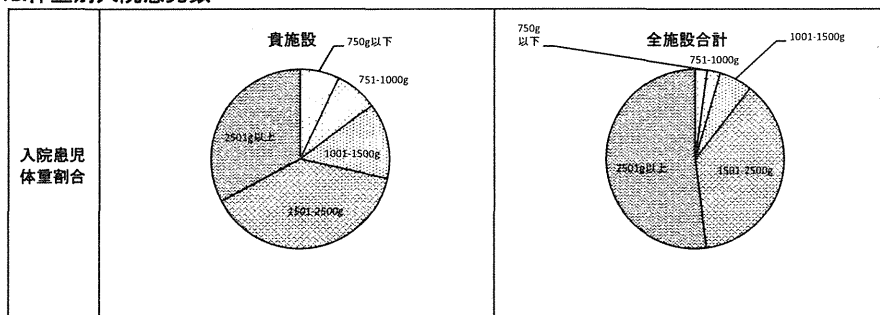
表1a. 体重別発症患児数



	貴施設						全施設合計					
	750g以下	751~1,000g	1,001~1,500g	1,501~2,500g	2,501g以上	総発症患児数	750g以下	751~1,000g	1,001~1,500g	1,501~2,500g	2,501g以上	総発症患児数
発症患児数	10	8	1	8	6	33	235	130	129	357	600	1451
	(30.3%)	(24.2%)	(3.0%)	(24.2%)	(18.2%)	(100.0%)	(16.2%)	(9.0%)	(8.9%)	(24.6%)	(41.4%)	(100.0%)

(参加施設数 113施設)

表1b. 体重別入院患児数



	貴施設						全施設合計					
	750g以下	751~1,000g	1,001~1,500g	1,501~2,500g	2,501g以上	総入院患児数	750g以下	751~1,000g	1,001~1,500g	1,501~2,500g	2,501g以上	総入院患児数
入院患児数	25	27	48	136	115	351	545	608	1517	9411	13135	25216
	(7.1%)	(7.7%)	(13.7%)	(38.7%)	(32.8%)	(100.0%)	(2.2%)	(2.4%)	(6.0%)	(37.3%)	(52.1%)	(100.0%)

(参加施設数 113施設)

解説：この施設Aは、全国平均の約3倍の750g以下、1000g以下の入院数を持ち、1001~1500gの入院数は倍以上である。そのためか、1000g以下の児の感染症発症率は全国平均の倍以上である。

表2.菌種別体重群別感染発症数

体重群	貴施設	全施設合計
全体重		
750g以下		
751~1,000g		
1,001~1,500g		
1,501~2,500g		
2,501g以上		

解説：起炎菌の頻度は、大腸菌の感染症が全体重群で多く、その原因を調査する必要がある。750g以下のカンジダ、750~1000gのMRSA、1001~1500g群のKiebsiella、1501~2500gの連鎖球菌に注意が必要。

	貴施設						全施設合計					
	750g以下	751~1,000g	1,001~1,500g	1,501~2,500g	2,501g以上	合計	750g以下	751~1,000g	1,001~1,500g	1,501~2,500g	2,501g以上	全国合計
MRSA	0 (0.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (100.0%)	35 (23.3%)	13 (8.7%)	13 (8.7%)	36 (24.0%)	53 (35.3%)	150 (100.0%)
MSSA	2 (50.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	4 (100.0%)	24 (27.6%)	13 (14.9%)	7 (8.0%)	18 (20.7%)	25 (28.7%)	87 (100.0%)
CNS	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	44 (45.4%)	18 (18.6%)	12 (12.4%)	7 (7.2%)	16 (16.5%)	97 (100.0%)
連鎖球菌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)	12 (100.0%)
GBS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	7 (9.7%)	7 (9.7%)	9 (12.5%)	9 (12.5%)	40 (55.6%)	72 (100.0%)
腸球菌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (40.5%)	3 (7.1%)	5 (11.9%)	7 (16.7%)	10 (23.8%)	42 (100.0%)
緑膿菌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (39.4%)	3 (9.1%)	2 (6.1%)	8 (24.2%)	7 (21.2%)	33 (100.0%)
大腸菌	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	7 (100.0%)	10 (18.5%)	8 (14.8%)	7 (13.0%)	10 (18.5%)	19 (35.2%)	54 (100.0%)
エンロバクター	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (27.8%)	6 (33.3%)	1 (5.6%)	2 (11.1%)	4 (22.2%)	18 (100.0%)
クレブシエラ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	5 (21.7%)	8 (34.8%)	5 (21.7%)	2 (8.7%)	3 (13.0%)	23 (100.0%)
セラチア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	5 (71.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
カンジダ	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)	10 (29.4%)	1 (2.9%)	7 (20.6%)	9 (26.5%)	7 (20.6%)	34 (100.0%)
バチルス	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	5 (100.0%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (10.0%)	6 (10.0%)	9 (15.0%)	20 (33.3%)	19 (31.7%)	60 (100.0%)
菌不明	3 (30.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	2 (20.0%)	10 (100.0%)	51 (10.3%)	35 (7.1%)	37 (7.5%)	82 (16.6%)	288 (58.4%)	493 (100.0%)
合計	10 (30.3%)	8 (24.2%)	1 (3.0%)	8 (24.2%)	6 (18.2%)	33 (100.0%)	234 (19.7%)	122 (10.3%)	122 (10.3%)	216 (18.2%)	493 (41.5%)	1187 (100.0%)

表3.感染症別体重群別発生数

体重群	貴施設	全施設合計
全体重		
750g以下		
751～1,000g		
1,001～1,500g		
1,501～2,500g		
2,501g以上		

解説：全体的に特に 1501g 以上の群に臨床的敗血症が多い。750g 以下の群にも臨床的敗血症・皮膚感染症が多い。1501-2500g に肺炎が多い。

表4.菌種別感染症別発生数

	MRSA	MSSA	CNS	連鎖球菌	GBS	腸球菌	緑膿菌	大腸菌	エンロバクター	クレブシエラ	セラチア	カンジダ
臨床的敗血症	0 (0.0%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血流感染	0 (0.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (50.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
髄膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
NEC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動静脈炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚感染症	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (200.0%)
尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
合計	3 (6.1%)	4 (12.1%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (21.2%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)
全国合計	150 (12.6%)	87 (7.3%)	97 (8.2%)	12 (1.0%)	72 (6.1%)	42 (3.5%)	33 (2.8%)	54 (4.5%)	18 (1.5%)	23 (1.9%)	7 (0.6%)	34 (2.9%)

	バチルス	その他	菌不明	合計	全国合計
臨床的敗血症	1 (7.7%)	0 (0.0%)	9 (69.2%)	13 (39.4%)	247 (20.8%)
血流感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (15.2%)	154 (13.0%)
肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	239 (20.1%)
髄膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	39 (3.3%)
NEC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	41 (3.5%)
動静脈炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	13 (1.1%)
皮膚感染症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (12.1%)	107 (9.0%)
尿路感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	43 (3.6%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	7 (21.2%)	304 (25.6%)
合計	1 (3.0%)	0 (0.0%)	10 (30.3%)	33 (100.0%)	1187 (100.0%)
全国合計	5 (0.4%)	60 (5.1%)	483 (41.5%)	1187 (100.0%)	

表5.菌種別体重群別感染率

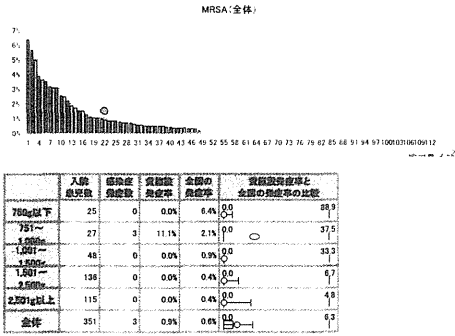
菌種	体重区分	感染症発症率	全菌の感染率	発症数	発症率と全菌の感染率の比較	発症数
MRSA	750g以下	0.0%	8.4%	0	○	88.9
	751~1,000g	11.1%	2.1%	0	○	37.5
	1,001~1,500g	0.0%	0.9%	0	○	33.3
	1,501~2,500g	0.0%	0.4%	0	○	6.7
	2,501g以上	0.0%	0.4%	0	○	4.8
	合計		8.0%	4.4%	0	○
MSSA	750g以下	3.7%	2.1%	0	○	66.7
	751~1,000g	0.0%	0.5%	0	○	33.3
	1,001~1,500g	0.0%	0.2%	0	○	12.1
	1,501~2,500g	0.0%	0.2%	0	○	9.5
	2,501g以上	0.9%	0.2%	0	○	45.5
	合計		4.0%	8.1%	0	○
CNS	750g以下	0.0%	3.0%	0	○	75.0
	751~1,000g	0.0%	0.8%	0	○	25.0
	1,001~1,500g	0.7%	0.1%	0	○	3.4
	1,501~2,500g	0.0%	0.1%	0	○	2.5
	2,501g以上	0.0%	0.6%	0	○	16.7
	合計		0.0%	0.2%	0	○
連鎖球菌	750g以下	0.0%	0.1%	0	○	5.3
	751~1,000g	1.5%	0.1%	0	○	3.4
	1,001~1,500g	0.0%	0.0%	0	○	0.7
	1,501~2,500g	0.0%	1.3%	0	○	18.2
	2,501g以上	0.0%	1.2%	0	○	21.4
	合計		0.0%	0.8%	0	○
GBS	750g以下	0.0%	0.1%	0	○	4.3
	751~1,000g	0.0%	0.1%	0	○	3.4
	1,001~1,500g	0.0%	0.3%	0	○	16.7
	1,501~2,500g	0.0%	0.1%	0	○	10.5
	2,501g以上	0.0%	0.1%	0	○	6.9
	合計		0.0%	0.2%	0	○
腸球菌	750g以下	0.0%	2.4%	0	○	29.4
	751~1,000g	0.0%	0.5%	0	○	9.1
	1,001~1,500g	0.0%	0.1%	0	○	4.2
	1,501~2,500g	0.0%	0.1%	0	○	5.8
	2,501g以上	0.0%	0.1%	0	○	2.4
	合計		0.0%	3.1%	0	○
大腸菌	750g以下	4.0%	1.8%	0	○	33.3
	751~1,000g	7.4%	1.3%	0	○	33.3
	1,001~1,500g	0.0%	0.5%	0	○	12.5
	1,501~2,500g	1.5%	0.1%	0	○	3.5
	2,501g以上	1.7%	0.1%	0	○	4.8
	合計		0.0%	0.9%	0	○
エンロバクター	750g以下	0.0%	1.0%	0	○	16.7
	751~1,000g	0.0%	0.1%	0	○	33.3
	1,001~1,500g	0.0%	0.0%	0	○	1.4
	1,501~2,500g	0.0%	0.0%	0	○	4.3
	2,501g以上	0.0%	0.0%	0	○	33.3
	合計		0.0%	1.3%	0	○
クレブシエラ	750g以下	2.1%	0.3%	0	○	33.3
	751~1,000g	0.0%	0.0%	0	○	1.5
	1,001~1,500g	0.0%	0.0%	0	○	1.3
	1,501~2,500g	0.0%	0.4%	0	○	6.3
	2,501g以上	0.0%	0.0%	0	○	33.3
	合計		0.0%	0.3%	0	○
セブチア	750g以下	8.0%	1.8%	0	○	50.0
	751~1,000g	0.0%	0.2%	0	○	7.1
	1,001~1,500g	0.0%	0.5%	0	○	66.7
	1,501~2,500g	0.0%	0.1%	0	○	4.2
	2,501g以上	0.0%	0.1%	0	○	1.5
	合計		4.0%	0.4%	0	○
バチルス	750g以下	0.0%	0.0%	0	○	25.0
	751~1,000g	0.0%	0.0%	0	○	15.4
	1,001~1,500g	0.0%	0.1%	0	○	25.0
	1,501~2,500g	0.0%	0.0%	0	○	7.5
	2,501g以上	0.0%	0.0%	0	○	25.0
	合計		0.0%	1.1%	0	○
その他	750g以下	0.0%	1.0%	0	○	25.0
	751~1,000g	0.0%	0.6%	0	○	25.0
	1,001~1,500g	0.0%	0.2%	0	○	7.5
	1,501~2,500g	0.0%	0.1%	0	○	25.0
	2,501g以上	0.0%	0.1%	0	○	25.0
	合計		0.0%	12.0%	0	○
菌不明	750g以下	7.4%	5.8%	0	○	50.0
	751~1,000g	0.0%	2.4%	0	○	25.0
	1,001~1,500g	2.2%	0.9%	0	○	100.0
	1,501~2,500g	1.7%	2.2%	0	○	75.0
	2,501g以上	0.0%	40.0%	0	○	117.6
	合計		29.6%	20.1%	0	○
合計	750g以下	2.1%	8.0%	0	○	200.0
	751~1,000g	5.9%	2.3%	0	○	100.0
	1,001~1,500g	0.0%	5.2%	0	○	100.0
	1,501~2,500g	0.0%	3.8%	0	○	100.0
	2,501g以上	0.0%	0.0%	0	○	100.0
	合計		40.0%	42.9%	0	○

菌種	体重区分	感染症発症率	全菌の感染率	発症数	発症率と全菌の感染率の比較	発症数
バチルス	750g以下	4.0%	0.4%	0	○	12.5
	751~1,000g	0.0%	0.0%	0	○	3.7
	1,001~1,500g	0.0%	0.1%	0	○	1.6
	1,501~2,500g	0.0%	0.0%	0	○	1.6
	2,501g以上	0.0%	0.0%	0	○	4.8
	合計		0.0%	0.4%	0	○
その他	750g以下	0.0%	1.1%	0	○	25.0
	751~1,000g	0.0%	1.0%	0	○	15.4
	1,001~1,500g	0.0%	0.6%	0	○	25.0
	1,501~2,500g	0.0%	0.2%	0	○	7.5
	2,501g以上	0.0%	0.1%	0	○	25.0
	合計		0.0%	1.1%	0	○
菌不明	750g以下	12.0%	9.4%	0	○	100.0
	751~1,000g	7.4%	5.8%	0	○	50.0
	1,001~1,500g	0.0%	2.4%	0	○	25.0
	1,501~2,500g	2.2%	0.9%	0	○	100.0
	2,501g以上	1.7%	2.2%	0	○	75.0
	合計		12.0%	9.4%	0	○
合計	750g以下	40.0%	42.9%	0	○	117.6
	751~1,000g	29.6%	20.1%	0	○	75.0
	1,001~1,500g	2.1%	8.0%	0	○	200.0
	1,501~2,500g	5.9%	2.3%	0	○	100.0
	2,501g以上	0.0%	5.2%	0	○	100.0
	合計		40.0%	42.9%	0	○

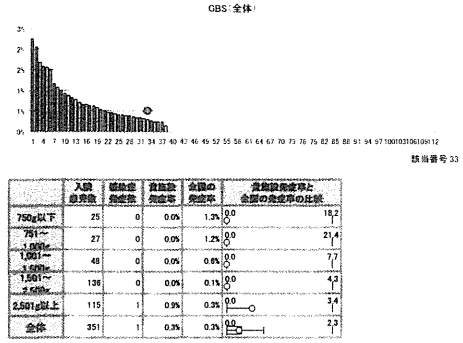
この菌種別体重群別感染症では、MRSAは750g以下に、MSSAは1000g以下の2群に、CNSは750g以下に、大腸菌は全体重群で発症頻度が高い。カンジダ、バチルスは750g以下で高い。菌不明は1000g以下で多い。

表6.菌種別体重群別感染率と全参加施設との比較

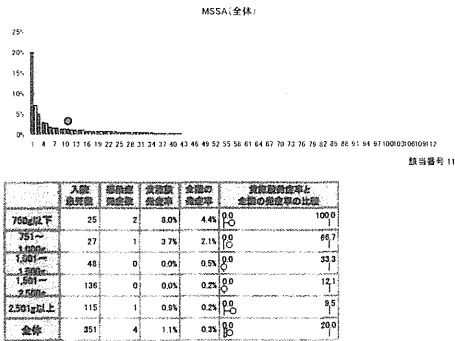
MRSA



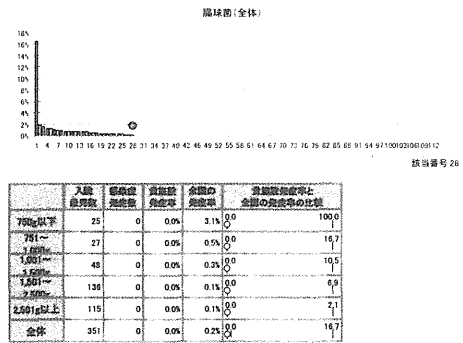
GBS



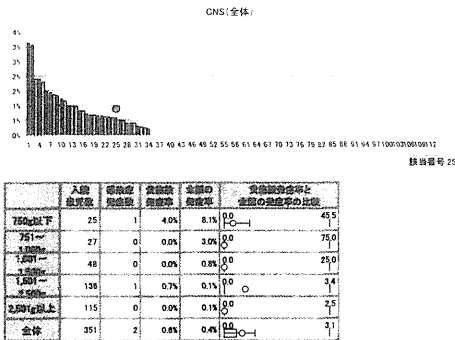
MSSA



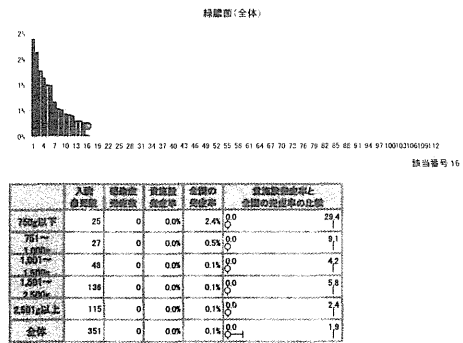
腸球菌



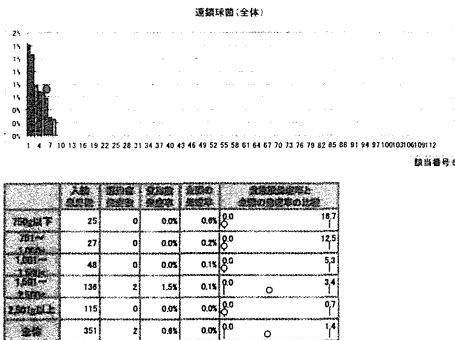
CNS



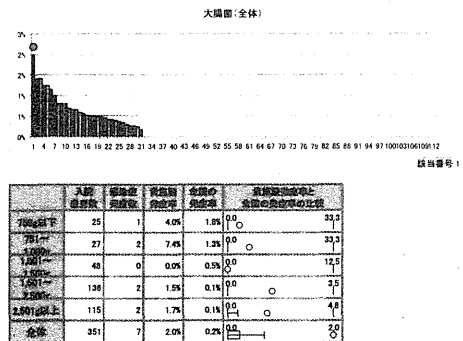
緑膿菌



連鎖球菌

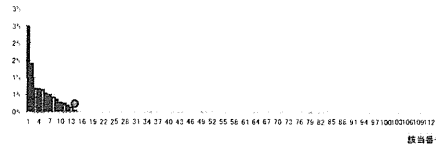


大腸菌



エンロバクター

エンロバクター(全体)

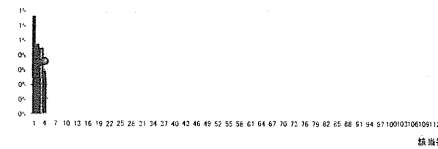


該当番号 14

	入数 総発数	検出症 発症数	食源症 発症数	全数の 発症率	食源症発症率と 全数の発症率の比較
750g以下	25	0	0.0%	0.0%	○
751~	27	0	0.0%	1.0%	○
1,000g	48	0	0.0%	0.1%	○
1,001~	136	0	0.0%	0.0%	○
1,501~	115	0	0.0%	0.0%	○
2,501g以上	351	0	0.0%	0.1%	○
全体					○

パチルス

パチルス(全体)

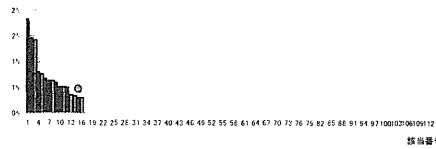


該当番号 4

	入数 総発数	検出症 発症数	食源症 発症数	全数の 発症率	食源症発症率と 全数の発症率の比較
750g以下	25	1	4.0%	0.4%	○
751~	27	0	0.0%	0.0%	○
1,000g	48	0	0.0%	0.1%	○
1,001~	136	0	0.0%	0.0%	○
1,501~	115	0	0.0%	0.0%	○
2,501g以上	351	1	0.3%	0.0%	○
全体					○

クレブシエラ

クレブシエラ(全体)

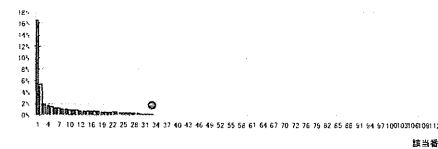


該当番号 15

	入数 総発数	検出症 発症数	食源症 発症数	全数の 発症率	食源症発症率と 全数の発症率の比較
750g以下	25	0	0.0%	0.9%	○
751~	27	0	0.0%	1.3%	○
1,000g	48	1	2.1%	0.3%	○
1,001~	136	0	0.0%	0.0%	○
1,501~	115	0	0.0%	0.0%	○
2,501g以上	351	1	0.3%	0.1%	○
全体					○

その他

その他(全体)

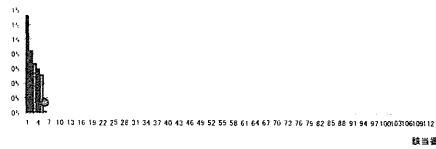


該当番号 33

	入数 総発数	検出症 発症数	食源症 発症数	全数の 発症率	食源症発症率と 全数の発症率の比較
750g以下	25	0	0.0%	1.1%	○
751~	27	0	0.0%	1.0%	○
1,000g	48	0	0.0%	0.8%	○
1,001~	136	0	0.0%	0.2%	○
1,501~	115	0	0.0%	0.1%	○
2,501g以上	351	0	0.0%	0.2%	○
全体					○

セラチア

セラチア(全体)

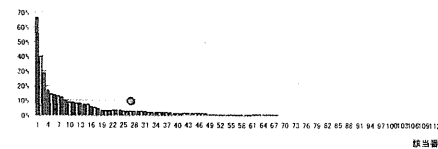


該当番号 6

	入数 総発数	検出症 発症数	食源症 発症数	全数の 発症率	食源症発症率と 全数の発症率の比較
750g以下	25	0	0.0%	0.4%	○
751~	27	0	0.0%	0.0%	○
1,000g	48	0	0.0%	0.3%	○
1,001~	136	0	0.0%	0.0%	○
1,501~	115	0	0.0%	0.0%	○
2,501g以上	351	0	0.0%	0.0%	○
全体					○

菌不明

菌不明(全体)

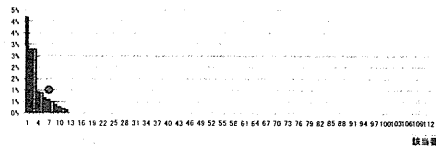


該当番号 27

	入数 総発数	検出症 発症数	食源症 発症数	全数の 発症率	食源症発症率と 全数の発症率の比較
750g以下	25	3	12.0%	9.4%	○
751~	27	2	7.4%	5.8%	○
1,000g	48	0	0.0%	2.4%	○
1,001~	136	3	2.2%	0.9%	○
1,501~	115	2	1.7%	2.2%	○
2,501g以上	351	10	2.8%	2.0%	○
全体					○

カンジダ

カンジダ(全体)

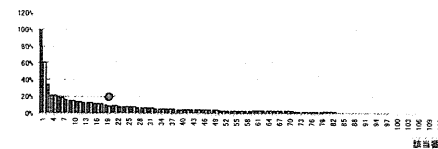


該当番号 7

	入数 総発数	検出症 発症数	食源症 発症数	全数の 発症率	食源症発症率と 全数の発症率の比較
750g以下	25	2	8.0%	1.8%	○
751~	27	0	0.0%	0.2%	○
1,000g	48	0	0.0%	0.5%	○
1,001~	136	0	0.0%	0.1%	○
1,501~	115	0	0.0%	0.1%	○
2,501g以上	351	2	0.6%	0.1%	○
全体					○

合計

合計(全体)



該当番号 20

	入数 総発数	検出症 発症数	食源症 発症数	全数の 発症率	食源症発症率と 全数の発症率の比較
750g以下	25	10	40.0%	42.8%	○
751~	27	8	29.6%	20.1%	○
1,000g	48	1	2.1%	8.0%	○
1,001~	136	8	5.9%	2.3%	○
1,501~	115	6	5.2%	3.8%	○
2,501g以上	351	33	9.4%	4.7%	○
全体					○

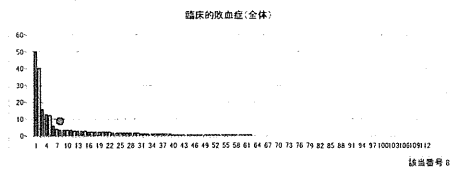


表7.感染症別体重群別発症率

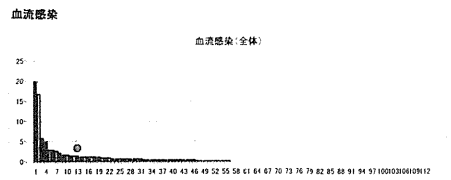
菌種	体重区分	感染症発症率	全例の発症率	重症発症率と全例の発症率の比較	発症数
臨床的敗血症	750g以下	12.0%	6.8%	0.0	66.7
	751~1,000g	7.4%	5.3%	0.0	40.0
	1,001~1,500g	0.0%	1.0%	0.0	25.0
	1,501~2,500g	2.9%	0.4%	0.0	10.5
	2,501g以上	3.5%	0.9%	0.0	75.0
	全体				100.0
血流感染	750g以下	8.0%	10.6%	0.0	50.0
	751~1,000g	3.7%	3.6%	0.0	50.0
	1,001~1,500g	0.0%	1.7%	0.0	25.0
	1,501~2,500g	0.7%	0.2%	0.0	6.1
	2,501g以上	0.9%	0.2%	0.0	4.8
	全体				100.0
肺炎	750g以下	0.0%	12.3%	0.0	100.0
	751~1,000g	0.0%	3.5%	0.0	50.0
	1,001~1,500g	0.0%	1.4%	0.0	25.0
	1,501~2,500g	1.5%	0.4%	0.0	10.3
	2,501g以上	0.0%	0.7%	0.0	13.1
	全体				100.0
髄膜炎	750g以下	0.0%	0.6%	0.0	16.7
	751~1,000g	3.7%	0.5%	0.0	7.1
	1,001~1,500g	0.0%	0.6%	0.0	33.3
	1,501~2,500g	0.0%	0.1%	0.0	3.0
	2,501g以上	0.0%	0.1%	0.0	1.7
	全体				100.0
NEC	750g以下	0.0%	4.4%	0.0	28.6
	751~1,000g	3.7%	1.5%	0.0	28.6
	1,001~1,500g	0.0%	0.3%	0.0	5.3
	1,501~2,500g	0.0%	0.0%	0.0	0.6
	2,501g以上	0.0%	0.0%	0.0	0.8
	全体				100.0
腸管出血	750g以下	0.0%	0.9%	0.0	27.3
	751~1,000g	0.0%	0.2%	0.0	7.7
	1,001~1,500g	0.0%	0.3%	0.0	5.9
	1,501~2,500g	0.0%	0.0%	0.0	0.9
	2,501g以上	0.0%	0.0%	0.0	0.4
	全体				100.0
皮膚感染症	750g以下	8.0%	2.2%	0.0	12.5
	751~1,000g	7.4%	0.7%	0.0	25.0
	1,001~1,500g	0.0%	0.5%	0.0	14.3
	1,501~2,500g	0.0%	0.2%	0.0	10.0
	2,501g以上	0.0%	0.5%	0.0	5.6
	全体				100.0
膿瘍	750g以下	0.0%	0.9%	0.0	14.3
	751~1,000g	0.0%	0.8%	0.0	20.0
	1,001~1,500g	0.0%	0.2%	0.0	14.3
	1,501~2,500g	0.0%	0.2%	0.0	4.7
	2,501g以上	0.0%	0.1%	0.0	6.5
	全体				100.0
その他	750g以下	12.0%	4.2%	0.0	50.0
	751~1,000g	3.7%	4.1%	0.0	50.0
	1,001~1,500g	2.1%	2.1%	0.0	200.0
	1,501~2,500g	0.7%	0.6%	0.0	10.6
	2,501g以上	0.9%	1.2%	0.0	27.6
	全体				117.6
合計	750g以下	40.0%	42.9%	0.0	75.0
	751~1,000g	29.8%	20.1%	0.0	75.0
	1,001~1,500g	2.1%	8.0%	0.0	200.0
	1,501~2,500g	5.9%	2.3%	0.0	100.0
	2,501g以上	5.2%	3.8%	0.0	100.0

解説：1000g以下で血流感染・敗血症と皮膚感染症が多い。

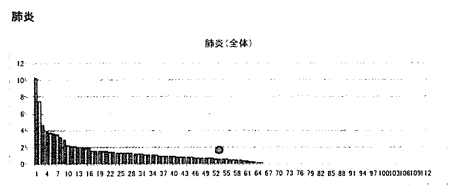
表8.感染症別体重群別発症率と全参加施設との比較  
臨床的敗血症



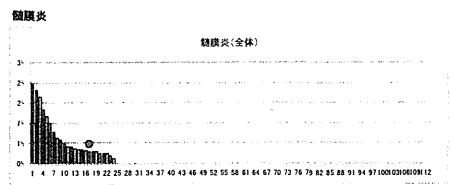
体重区分	人数	感染症発症数	重症発症数	全例の発症率	重症発症率と全例の発症率の比較	発症数
750g以下	25	3	0	12.0%	6.8%	66.7
751~1,000g	27	2	0	7.4%	5.3%	40.0
1,001~1,500g	48	0	0	0.0%	1.0%	25.0
1,501~2,500g	136	4	0	2.9%	0.4%	10.5
2,501g以上	115	4	0	3.5%	0.9%	75.0
全体	351	13	0	3.7%	1.0%	50.0



体重区分	人数	感染症発症数	重症発症数	全例の発症率	重症発症率と全例の発症率の比較	発症数
750g以下	25	2	0	8.0%	10.6%	50.0
751~1,000g	27	1	0	3.7%	3.6%	50.0
1,001~1,500g	48	0	0	0.0%	1.7%	25.0
1,501~2,500g	136	1	0	0.7%	0.2%	6.1
2,501g以上	115	1	0	0.9%	0.2%	4.8
全体	351	5	0	1.4%	0.8%	20.0



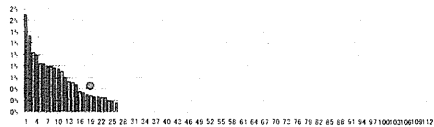
体重区分	人数	感染症発症数	重症発症数	全例の発症率	重症発症率と全例の発症率の比較	発症数
750g以下	25	0	0	0.0%	12.3%	100.0
751~1,000g	27	0	0	0.0%	3.5%	50.0
1,001~1,500g	48	0	0	0.0%	1.4%	25.0
1,501~2,500g	136	2	0	1.5%	0.4%	10.3
2,501g以上	115	0	0	0.0%	0.7%	13.1
全体	351	2	0	0.6%	0.9%	100.0



体重区分	人数	感染症発症数	重症発症数	全例の発症率	重症発症率と全例の発症率の比較	発症数
750g以下	25	0	0	0.0%	0.6%	16.7
751~1,000g	27	1	0	3.7%	0.5%	7.1
1,001~1,500g	48	0	0	0.0%	0.6%	33.3
1,501~2,500g	136	0	0	0.0%	0.1%	3.0
2,501g以上	115	0	0	0.0%	0.1%	1.7
全体	351	1	0	0.3%	0.2%	20.0

NEC

NEC(全体)

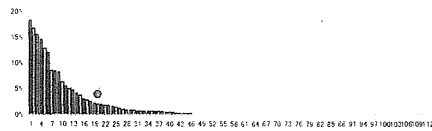


該当番号 19

	入院 患者数	感染症 患者数	食中毒 患者数	全館の 患者数	食中毒患者数と 全館の患者数の比率
750g以下	25	0	0.0%	4.4%	0.0%
751~	27	1	3.7%	1.5%	0.0%
1,000g	48	0	0.0%	0.3%	0.0%
1,001~	136	0	0.0%	0.0%	0.0%
2,500g以上	115	0	0.0%	0.0%	0.0%
全体	351	1	0.3%	0.3%	0.0%

その他

その他(全体)



該当番号 20

	入院 患者数	感染症 患者数	食中毒 患者数	全館の 患者数	食中毒患者数と 全館の患者数の比率
750g以下	25	3	12.0%	4.2%	0.0%
751~	27	1	3.7%	4.1%	0.0%
1,000g	48	1	2.1%	2.1%	0.0%
1,001~	136	1	0.7%	0.6%	0.0%
2,500g以上	115	1	0.9%	1.2%	0.0%
全体	351	7	2.0%	1.2%	0.0%

動静脈炎

動静脈炎(全体)

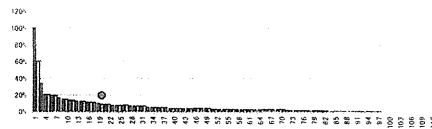


該当番号 8

	入院 患者数	感染症 患者数	食中毒 患者数	全館の 患者数	食中毒患者数と 全館の患者数の比率
750g以下	25	0	0.0%	0.9%	0.0%
751~	27	0	0.0%	0.2%	0.0%
1,000g	48	0	0.0%	0.3%	0.0%
1,001~	136	0	0.0%	0.0%	0.0%
2,500g以上	115	0	0.0%	0.0%	0.0%
全体	351	0	0.0%	0.1%	0.0%

合計

合計(全体)

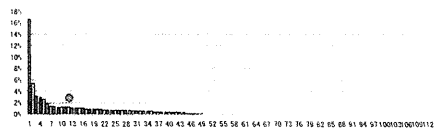


該当番号 20

	入院 患者数	感染症 患者数	食中毒 患者数	全館の 患者数	食中毒患者数と 全館の患者数の比率
750g以下	25	10	40.0%	42.9%	0.0%
751~	27	8	29.6%	20.1%	0.0%
1,000g	48	1	2.1%	8.0%	0.0%
1,001~	136	8	5.9%	2.2%	0.0%
2,500g以上	115	6	5.2%	3.8%	0.0%
全体	351	33	9.4%	4.7%	0.0%

皮膚感染症

皮膚感染症(全体)



該当番号 12

	入院 患者数	感染症 患者数	食中毒 患者数	全館の 患者数	食中毒患者数と 全館の患者数の比率
750g以下	25	2	8.0%	2.2%	0.0%
751~	27	2	7.4%	0.7%	0.0%
1,000g	48	0	0.0%	0.5%	0.0%
1,001~	136	0	0.0%	0.2%	0.0%
2,500g以上	115	0	0.0%	0.5%	0.0%
全体	351	4	1.1%	0.4%	0.0%

以上のような形で、モニタリングデータを報告していただいた各施設に、送付する。(基本的に、解説はなし)

尿路感染

尿路感染(全体)



該当番号 28

	入院 患者数	感染症 患者数	食中毒 患者数	全館の 患者数	食中毒患者数と 全館の患者数の比率
750g以下	25	0	0.0%	0.9%	0.0%
751~	27	0	0.0%	0.8%	0.0%
1,000g	48	0	0.0%	0.2%	0.0%
1,001~	136	0	0.0%	0.2%	0.0%
2,500g以上	115	0	0.0%	0.1%	0.0%
全体	351	0	0.0%	0.2%	0.0%

以下の様式で、全国のNICU保有の各施設へアンケート用紙として送付した。  
1 記入例を示す。

表4(体重5階級別 年間発症数・入院数)

体重群	発症数	入院数	人工換気			中心静脈挿入			発症数の計算式
			VAP発症数	人工換気のべ日数	発症率	BSI発症数	PICC挿入のべ日数	発症率	
750g以下	7	0	0	0	0.0	0	0	0.0	発症数×1000÷のべ日数 数値のゼロは半入力してください ※1も同様です
751-1000g	3	0	0	0	0.0	0	0.0		
1001-1500g	5	0	0	0	0.0	0	0.0		
1501-2500g	0	0	0	0	0.0	0	0.0		
2501g以上	0	0	0	0	0.0	0	0.0		
計	15	0	以上の2つの人工換気のべ日数・PICC挿入のべ日数は必須入力項目ではありません。 貴NICUでデータが得られた場合に、入力すればNHSNのデータと発症率が比較できます。						

表5(体重5階級別 感染症[小分類]×菌種[小分類])

感染症名	体重群	MRSA	MSSA	CNS	連鎖球菌	GBS	腸球菌	緑膿菌	大腸菌	エンロバクター	クレブシエラ	セラチア	カンジダ	パテリス	その他	菌不明
臨床的敗血症	750g以下	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血流感染	750g以下	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	750g以下	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
髄膜炎	750g以下	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NEC	750g以下	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳静脈炎	750g以下	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染症	750g以下	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	750g以下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	750g以下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	751-1000g	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	1001-1500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1501-2500g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2501g以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## D. 結論と考察

### ＜まとめ＞

NICU における新生児感染症サーベイランスにおいて、JANIS 報告と我々の研究会報告の比較を行うと、JANIS のデータは、参加施設が一定であるため、全体に大きな変化は少ない。後者の新生児感染対策研究会による全国集計データは、毎年参加施設が割に大きく変化するため、データの安定性がない。しかし、対象の疾患数や起炎菌種数が多いことから、より詳細なデータ解析が可能となるため、今後は後者の方法で、JANIS でのデータ収集が可能となることが望まれる。ただし、疾患名において、血流感染と敗血症の診断項目の詳細設定の吟味が必要と考える。この内容は、実際の使用者に聞くことと、また診断制度と今後のデータ利用のあり方も考慮して、改善されることが望ましい。

また、起炎菌に関しては、MRSA 感染症が減少した代わりに、MSSA や CNS による感染症が増加している。また菌種では GBS が 1000g 以上で敗血症や肺炎の原因として、緑膿菌が肺炎の原因として注意をする必要がある。

### E. まとめ

今年度は、NICU における新生児感染症のアンケートによる全国調査を、JANIS と当新生児感染対策研究会の結

果比較を行なった。

1. 両集計から判明した事は、最近5年間に MRSA 感染は常に減少し、交代して MSSA・CNS が増加してきた。

2. 敗血症・血流感染と肺炎は高目横ばいで、その起炎菌は CNS・MRSA・MSSA で特に 1000g 以下に多い。

3. 1000g 以上の児では、敗血症や肺炎の起炎菌として GBS、肺炎の起炎菌として緑膿菌も重要である。

### ＜今後に向けて＞

・この5年間で、全国 NICU の感染症集計も安定して可能となってきている。

・その他の割合を減らすために JANIS 集計に疾患名・菌種名の項目数の増加が必要である。感染率の高さでも 750g 以下の体重群の増加が必要である。

・研究会集計では、敗血症・血流感染の定義の再検討と、菌不明の項目の再分析が必要である。

・全国の NICU 施設に配布してある感染症サーベイランスシートを利用すれば、JANIS も新生児感染対策研究会へも自動的に報告できる。

## F. 文献

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 大木康史、北島博之、河野美幸、

荒川浩一. 末梢穿刺中心静脈カテーテルの管理に関する全国NICUアンケート調査. 周産期・新生児医学会雑誌 第48巻第4号 868-73、2013

2) 大城誠、他. 極低出生体重児における感染症に関する全国調査：2000年と2010年出生児の比較. 日本未熟児新生児学会雑誌 第26巻1号 (印刷中)

3) Morioka I, et al. Prevalence of MRSA colonization in Japanese neonatal care unit patients in 2011. *Pediatr Int.* 2013 Oct 15. doi: 10.1111/ped.12232. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

1) Hiroyuki Kitajima. Probiotics and Necrotizing Enterocolitis Twenty three-Year's Experiences of Early Administration of Bifidobacterium Breve To Preterm Infants. 4th Shanghai Neonatal Forum, Shanghai, 2013.4.

2) Hiroyuki Kitajima. Care of very preterm infants in Japan VIII Convegno Internazionale Di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Rome, 2013.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興研究事業研究事業）  
分担研究報告書

多剤耐性緑膿菌の院内感染対策に関する研究

研究分担者	切替 照雄	((独) 国立国際医療研究センター研究所・感染症制御研究部・部長)
研究協力者	秋山 徹	((独) 国立国際医療研究センター研究所・感染症制御研究部・室長)
	多田 達哉	((独) 国立国際医療研究センター研究所・感染症制御研究部・研究員)
	島田 佳世	((独) 国立国際医療研究センター研究所・感染症制御研究部・研究補助員)
	霜島 正浩	(株式会社 BML 総合研究所・検査本部・次長)

研究要旨

本研究の目的は、多剤耐性緑膿菌の院内感染の実態を明らかにすること、ならびに、多剤耐性緑膿菌臨床分離株より流行型の薬剤耐性因子を同定し、それらを標的とする多剤耐性菌の迅速検出法を開発することである。本年度は、2012年に分離された多剤耐性緑膿菌から同定された IMP-type MBL 変異体 IMP-34 および IMP-41 の解析を行うと共に 2013 年度に分離された多剤耐性緑膿菌のスクリーニングを行なった。さらに、2012 年度に得られた多剤耐性アシネトバクターバウマニー臨床分離株 49 株の分子疫学解析を行った。AAC(6')-Ib、AAC(6')-Iae および IMP-type メタロ-β-ラクタマーゼ産生多剤耐性緑膿菌の迅速診断イムノクロマトキットの開発により、日本で分離される産生多剤耐性緑膿菌の約 8 割を迅速診断可能となった。これらの迅速診断キットの普及により、院内感染対策として多剤耐性緑膿菌のモニタリングならびに早期検出に有効であることが期待される。

A. 研究目的

近年、各地の医療施設において多剤耐性緑膿菌の分離報告及び院内感染報告が多数見受けられる。高度多剤耐性緑膿菌は、アミノグリコシド薬、ニューキノロン薬、カルバペネム薬に高度耐性を示し、治療が極めて困難であると共に、個々の施設内での感染伝播を引き起こす。今日の医療提携システムのもとでは、施設を超えて広域に伝播拡大していくことも懸念されている。そのため、感染拡大の防止及び対策を講じ、医療の質と信頼を確保するために、高度多剤耐性緑膿菌の院内分離状況を把握する必要がある。本研究では、多剤耐性緑膿菌の

分子疫学解析を行なうことにより重要な薬剤耐性因子を同定し、同菌の早期検出やモニタリングに有用な簡便かつ迅速な薬剤耐性菌検出法の開発を目指す。

B. 研究方法

1. IMP-type MBL 変異体 IMP-34 および IMP-41 の解析

2012 年に分離された多剤耐性緑膿菌臨床分離株 191 株に対し、我々の開発した IMP 産生緑膿菌迅速診断キットを用いて IMP 産生菌をスクリーニングした。イムノクロマト陽性菌からゲノムを抽出し、IMP の亜型を PCR およびシーケンスで確認した。

IMP variant は大腸菌にクローニングし、薬剤耐性を解析するとともに、タンパク質精製し、酵素活性を測定した。

## 2. 2013 年多剤耐性緑膿菌臨床分離株の迅速診断

2013 年に分離された多剤耐性緑膿菌臨床分離株 300 株に対し、AAC(6')-Ib、AAC(6')-Iae および IMP-type メタロ-β-ラクタマーゼ産生緑膿菌迅速診断キットを用いてこれらの酵素の産生を確認した。また、IMP-type においてはシーケンスにより亜型を判定した。

## 3. 日本の医療施設で分離された多剤耐性アシネトバクターバウマニー臨床分離株の分子疫学解析

2012 年に分離された多剤耐性アシネトバクターバウマニー臨床分離株 49 株からゲノムを抽出し、次世代シーケンサを用いて全ゲノム配列を決定した。全ゲノム配列から薬剤耐性因子を同定すると共に、SNP を抽出し系統解析を実施した。

### 倫理面への配慮

研究対象は、患者情報と完全に切り離された臨床分離株を使用する。本研究内容は、疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）の対象外である。

## C. 研究結果

### 1. IMP-type MBL 変異体 IMP-34 および IMP-41 の解析

2012 年に分離された多剤耐性緑膿菌臨床分離株から IMP-34 産生株 3 株および IMP-41 産生株 1 株が分離された。

IMP-34 は IMP-1 とのアミノ酸比較で 1 アミノ酸置換(Glu126Gly)が、IMP-41 は IMP-11 とのアミノ酸比較で 1 アミノ酸置換 (Val67Phe) が見られた。

大腸菌にクローニングし、薬剤耐性を比較すると、IMP-34 は IMP-1 に比べ、doripenem, imipenem および meropenem を含むカルバペネム系薬に対して感受性で、cefepime に対して耐性を示した。IMP-41 は IMP-11 に比べ、ampicillin, ampicillin/jsulbactam, cefepime, cefoxitin,

cefpirome, cephradine および penicillin G に対して感受性であったが、cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, doripenem および meropenem に対して耐性を示した (Table 1)。

酵素活性を比較した結果、IMP-1 と IMP-34 では  $kcat/Km$  値に大きな差は見られなかったが、IMP-41 は IMP-11 より penicillin G, ampicillin, cephradine および cefoxitin において  $kcat/Km$  値が低く、cefotaxime, ceftazidime, doripenem および meropenem において  $kcat/Km$  値が高かった (Table 2)。

## 2. 2013 年多剤耐性緑膿菌臨床分離株の迅速診断

日本の医療施設で分離された多剤耐性緑膿菌臨床分離株 300 株を IMP-type メタロ-β-ラクタマーゼ、AAC(6')-Ib および AAC(6')-Iae 産生緑膿菌迅速診断キットを用いてこれらの酵素の産生を確認した結果、IMP 陽性株 169 株 (56.3%)、AAC(6')-Ib 陽性株 91 株 (30.3%)、AAC(6')-Iae 陽性株 131 株 (43.7%) であった。

IMP のタイピングをシーケンス解析により行ったところ、IMP-1, -6, -7, -10, -34, -41, -43 が検出された。カルバペネムにより耐性を示す IMP-41 および IMP-43 はそれぞれ 2 県から 2 株、3 県から 5 株検出された。

## 3. 日本の医療施設で分離された多剤耐性アシネトバクターバウマニー臨床分離株の分子疫学解析

日本の医療施設 (7 県、12 医療施設) (Fig. 1) から分離された多剤耐性アシネトバクター 49 株において種々の薬剤に対する MIC を調べたところ、アミノグリコシド系薬に対する MIC が全ての株で高度耐性を示した (Table 3)。全ゲノム解析を行った結果、全ての株から 16S rRNA methylase ArmA をコードする遺伝子 *armA*, アミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子 *aac(6')-Ib* が検出された。さらに、山口県の 2 医療施設から分離された 4 株においてはカルバペネム系薬に対し MIC >64μg/ml 以上の高度耐性を示し、blaOXA-72 を保有していた。

分子系統解析の結果、大きく 3 つの clade に分かれ、シーケンスタイピング (ST)

208 を示す clade、ST455 を示す clade および ST512 を示す clade に分かれた (Fig. 2)。blaOXA-72 保有株 4 株は ST512 clade に分類された。

また、ゲノム解析から *armA* 遺伝子はクロモソームに存在していることが明らかとなった。

#### D. 考察

##### 1. IMP-type MBL 変異体 IMP-34 および IMP-41 の解析

IMP-1 と IMP-34 のアミノ酸比較では 126 番アミノ酸が Glu から Gly に変化していた。この変化による酵素活性の違いは認められなかったことから、この部位のアミノ酸置換は酵素活性への影響はほとんどないと考えられる。

IMP-11 と IMP-41 のアミノ酸比較では 67 番アミノ酸が Val から Phe に変化していた。この変異は酵素活性に大きく影響していると考えられた。SubclassB1 に属する MBL の 60 から 66 番アミノ酸残基は基質との相互作用に重要な active loop を形成することが分かっている。67 番目アミノ酸はこの active loop に隣接していることから、この変異が酵素活性に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

##### 2. 2013 年多剤耐性緑膿菌臨床分離株の迅速診断

過去、我々の開発した IMP-type MBL、AAC(6')-Iae および AAC(6')-Ib 産生多剤耐性緑膿菌臨床分離株迅速診断キットを組み合わせると日本で分離される多剤耐性緑膿菌の約 8 割を迅速に検出できることが分かった。これらの迅速診断キットの普及により、院内感染対策として多剤耐性緑膿菌のモニタリングならびに早期検出に有効であることが期待される。

近年の解析から AAC(6')-Ib 産生菌の割合やカルバペネムに対してより耐性を示す IMP の出現が報告されていることから、今後も継続的なモニタリングをしていく必要がある。

##### 3. 日本の医療施設で分離された多剤耐性アシネトバクターバウマニー臨床分離株の分子疫学解析

2012 年に分離された多剤耐性アシネトバクターバウマニー臨床分離株 49 株は全て高度アミノグリコシド耐性を示し、16S rRNA methylase *ArmA* をコードする遺伝子 *armA* が検出された。過去、日本で *armA* 遺伝子を保有するアシネトバクターバウマニーの報告は少なく、高頻度での分離報告はない。

高度アミノグリコシド耐性に寄与する 16S rRNA methylase 産生菌の報告は、中国、韓国、東南アジア諸国で多く報告されている。よって、これらの国々から日本に持ち込まれた可能性が高いと考えられる。

今後も持続的なモニタリングを続けると共に、16S rRNA methylase 産生高度アミノグリコシド耐性菌を迅速に検出できるシステムを開発する必要があると思われる。

#### E. 結論

本研究から、我々の開発した迅速診断キットを用いることで日本で分離される多剤耐性緑膿菌の約 8 割が迅速に検出可能であることが分かった。また、カルバペネム系薬に対してより高い耐性を示す IMP-type MBL の新興も明らかとなった。さらに、我々の行った日本の医療施設で分離された多剤耐性アシネトバクターバウマニー臨床分離株の分子疫学解析から、高度アミノグリコシド耐性を付与する 16S rRNA メチラーゼ産生株の出現が明らかとなった。以上のことから、今後、より詳細なモニタリングが必要であると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Shimojima M, **Kirikae T**. Novel 6'-N-Aminoglycoside Acetyltransferase AAC(6')-Iaj from a Clinical Isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jan;57(1):96-100.
- 2) Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Dahal RK, Sah MK, Ohara H, **Kirikae T**, Pokhrel BM. NDM-8 metallo- $\beta$ -lactamase in a multidrug-resistant *Escherichia coli* strain



- isolated in Nepal. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 May;57(5):2394-2396.
- 3) Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Kato Y, Ohmagari N, Takeshita N, Hung NV, Phuong DM, Thu TA, Binh NG, Anh NQ, Nga TT, Truong PH, Xuan PT, Thu LT, Son NT, **Kirikae T**. Emergence of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in hospitals in Vietnam. *BMC Infect Dis.* 2013 May;13(1):251.
  - 4) Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Shimojima M, **Kirikae T**. IMP-43 and IMP-44 metallo- $\beta$ -lactamases with increased carbapenemase activities in multidrug-resistant *Pseudomonas aseurinos*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Sep; 57(9):4427-4432.
  - 5) Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Dahal RK, Mishra SK, Ohara H, Shimada K, **Kirikae T**, Pokhrel BM. Dissemination of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with various combinations of carbapenemases (NDM-1 and OXA-72) and 16S rRNA methylases (ArmA, RmtC and RmtF) in Nepal. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Oct;42(4):372-374.
  - 6) Hamada Y, Watanabe K, Tada T, Mezaki K, Takeuchi S, Shimizu T, **Kirikae T**, Ohmagari N. Three cases of IMP-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* blood stream infection in Japan. *J Infect Chemother.* 2013 Oct; 19(5): 956-958.
  - 7) Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Dahal RK, Sah MK, Ohara H, Shimada K, **Kirikae T**, Pokhrel BM. NDM-1 Metallo-beta-Lactamase and ArmA 16S rRNA methylase producing *Providencia rettgeri* clinical isolates in Nepal. *BMC Infect Dis.* 2014 Feb;14(1):56.
  - 8) Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Shimojima M, **Kirikae T**. Dissemination of 16S rRNA methylase ArmA-producing *Acinetobacter baumannii* and emergence of OXA-72 carbapenemase-coproductors in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* In press.
- 1) 多田達哉・秋山徹・切替照雄. 日本の医療施設で分離される多剤耐性緑膿菌株の分子疫学解析、第86回日本細菌学会総会、平成25年3月、幕張
  - 2) 多田達哉・秋山徹・島田佳世・小原博・Pokhrel M Bharat・切替照雄. ネパールの医療施設で分離された院内感染起因菌としても多剤耐性グラム陰性菌の解析、第42回薬剤耐性菌研究会、平成25年10月、熱海
  - 3) Teruo Kirikae. Dissemination of 16S rRNA methylase ArmA-producing *Acinetobacter baumannii* and emergence of OXA-72 carbapenemase-coproductors in Japan. Japan-Korea Symposium, The 25th Annual Meeting of Japanese Society for Clinical Microbiology、平成26年2月、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

2. 学会発表

TABLE 1 MICs of  $\beta$ -lactams for *P. aeruginosa* NCGM. *E. coli* strains transformed with IMP-1, IMP-7, IMP-7', IMP-11 and IMP-11'

Antibiotic(s) <sup>a</sup>	<i>E. coli</i> DH5 $\alpha$	<i>E. coli</i> DH5 $\alpha$	<i>E. coli</i> DH5 $\alpha$	<i>E. coli</i> DH5 $\alpha$	<i>E. coli</i> DH5 $\alpha$
	(pHSG398/IMP-1)	(pHSG398/IMP-34)	(pHSG398/IMP-11)	(pHSG398/IMP-41)	(pHSG398)
Ampicillin	32	32	16	4	2
Ampicillin-Sulbactam	16	16	8	2	1
Aztreonam	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
Cefepime	2	2	8	4	2
Cefotaxime	16	16	32	128	<0.25
Cefoxitin	512	512	>512	128	2
Cefozopran	4	4	16	16	<0.25
Cefpirome	0.25	0.5	2	1	<0.25
Ceftazidime	512	512	128	256	<0.25
Ceftriaxone	64	64	64	128	<0.25
Cefuroxime	256	128	512	512	4
Cephadrine	256	256	256	64	16
Doripenem	0.25	<0.25	2	4	<0.25
Imipenem	0.5	0.25	1	1	<0.25
Meropenem	0.5	0.25	2	8	<0.25
Moxalactam	64	64	128	128	<0.25
Penicillin G	128	128	64	32	32
Piperacillin	2	2	2	2	2
Piperacillin/Tazobactam	1	1	1	1	1

<sup>a</sup>The ratio of the ampicillin to sulbactam was 2:1. The ratio of piperacillin to tazobactam was 4:1. The ratio of ticarcillin to clavulanic acid was 15:1.

TABLE 2 Kinetic parameters of  $\beta$ -lactamase IMP-1, IMP-34, IMP-11 and IMP-41 with various substrates

Substrate	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup>				$k_{cat}$ ( $\text{s}^{-1}$ ) <sup>a</sup>				$k_{cat}/K_m$ ( $\mu\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ ) <sup>a</sup>			
	IMP-1	IMP-34	IMP-11	IMP-41	IMP-1	IMP-34	IMP-11	IMP-41	IMP-1	IMP-34	IMP-11	IMP-41
Penicillin G	662	423	290	280	94	49	12	2.2	0.14	0.12	0.042	0.0077
Ampicillin	340	355	423	334	16	13	6.1	1.7	0.048	0.037	0.014	0.0052
Cephadrine	73	57	27	100	21	15	14	6.2	0.29	0.26	0.52	0.062
Cefoxitin	34	31	17	32	2.7	2.0	3.2	1.1	0.080	0.066	0.19	0.034
Cefotaxime	14	10	12	6.1	2.9	2.0	3.3	12	0.20	0.20	0.27	1.9
Ceftazidime	26	22	49	45	0.68	0.4	0.98	3.5	0.026	0.019	0.020	0.076
Cefepime	21	29	12	93	1.4	2.4	1.5	8.6	0.064	0.084	0.12	0.093
Aztreonam	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>	NH <sup>b</sup>
Dripenem	39	39	12	2.6	4.8	3.8	3.5	3.3	0.12	0.096	0.3	1.3
Imipenem	58	59	18	136	6.9	4.9	4.2	22	0.12	0.083	0.24	0.16
Meropenem	37	46	27	17	2.3	2.0	2.6	4.4	0.062	0.043	0.095	0.27

<sup>a</sup>The  $K_m$  and  $k_{cat}$  values represent the means of three independent experiments  $\pm$  standard deviations.

<sup>b</sup>NH: no hydrolysis was detected under conditions with a substrate concentration of up to 1mM and an enzyme concentration of up to 700nM.

**49 isolates of multidrug-resistant *A. baumannii*  
(July 2012 - December 2012)**

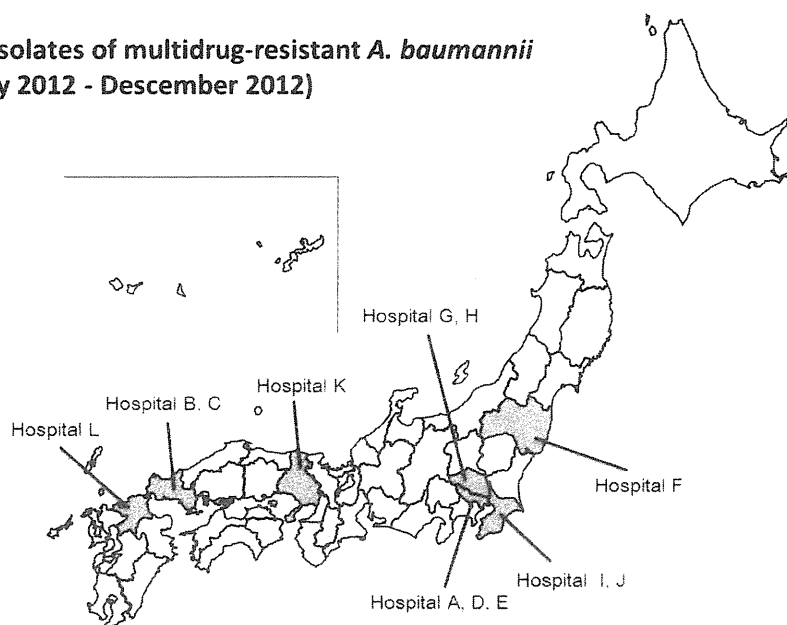


Fig. 1. Geographic distribution of 12 medical settings in Japan

TABLE 3. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values and percent antimicrobial resistance of *A. baumannii* clinical isolates

Antimicrobial agent	<i>A. baumannii</i> (n=49)				
	Breakpoint for resistance <sup>a</sup> (µg/ml)	% Resistance	Range (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)
Amikacin	≥64	100	>1,024	>1,024	>1,024
Arbekacin	-	-	1,024->1,024	>1,024	>1,024
Colistin	≥4	8	≤0.25-4	2	2
Ciprofloxacin	≥4	100	32-1,024	256	512
Gentamicin	≥16	100	512->1,024	>1,024	>1,024
Imipenem	≥16	100	16-64	16	64
Meropenem	≥16	100	16-128	16	128
Tigecycline <sup>b</sup>	-	-	≤0.25-4	1	4

<sup>a</sup>Break points for antimicrobial resistance were determined according to the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute (M07-A9).

<sup>b</sup>MICs to tigecycline were 4 µg/ml for 6 isolates, 2 µg/ml for 7, 1 µg/ml for 18, 0.5 µg/ml for 12, and ≤0.25 µg/ml for 6.

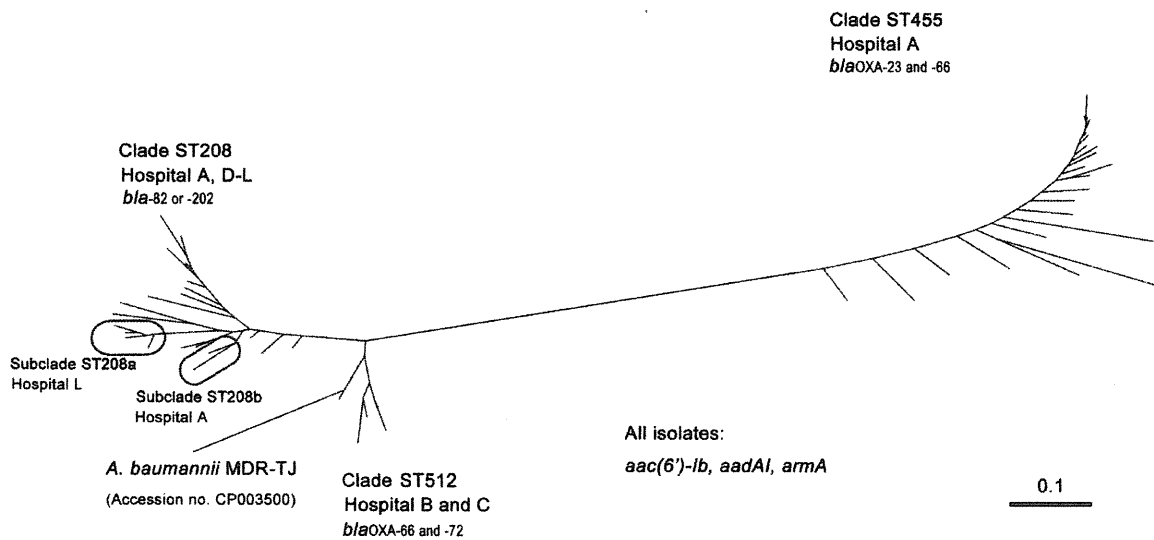


Fig. 2. Molecular phylogeny of the 49 *A. baumannii* strains. Molecular phylogenetic analysis based on SNP concatenation revealed that the 49 isolates were clustered into 3 clades, with the ST208 clade composed of 2 subclades.