

201318039A

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

医療機関における感染制御に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成26（2014）年3月

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

医療機関における感染制御に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成26（2014）年3月

平成25年度 厚生労働科学研究費補助金
 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
 「医療機関における感染制御に関する研究」班 名簿

研究代表者	八木哲也	名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学	教授
研究分担者 (50音順)	荒川創一	神戸大学大学院医学研究科 腎泌尿器科学分野	特命教授
	荒川宜親	名古屋大学大学院医学系研究科 分子病原細菌学/耐性菌制御学	教授
	飯沼由嗣	金沢医科大学 臨床感染症学	教授
	柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部	部長
	中澤 靖	東京慈恵会医科大学 感染制御科	講師
	中村 敦	名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター 感染制御室	准教授
	藤本修平	東海大学医学部 基礎医学系生体防御学	教授
	村上啓雄	岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター	教授 センター長

目 次

I. 総括研究報告書

- 医療機関における感染制御に関する研究 1
八木 哲也

II. 分担研究報告書

1. 多剤耐性菌対策と簡便な耐性因子検出法についての研究 7
八木 哲也
2. 多剤耐性菌研究と「手引き」のリニューアル 12
荒川 宜親
3. 多剤耐性菌対策の現状に関する研究 21
中澤 靖
4. 薬剤耐性菌に関する自治体の検査体制構築の支援に関する研究 25
柴山 恵吾
5. 感染対策地域連携に活用できるソフトウェアの開発に関する研究 32
藤本 修平
6. *Clostridium difficile* 感染症(CDI) の病院サーベイランスに関する
研究 59
荒川 創一
7. 重篤な *Clostridium difficile* 感染症へのアプローチに関する研究 61
中村 敦
8. インフルエンザ研究 わが国の医療機関におけるインフルエンザ対策
の実態と課題 63
村上 啓雄
9. ノロウイルスの感染制御に関する研究 83
飯沼 由嗣

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 89

IV. 研究成果の刊行物・別刷・資料 91

I. 総括研究報告書

医療機関における感染制御に関する研究

平成 25 年度総括研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成 26 (2014) 年 3 月

研究要旨

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) を含めた多剤耐性菌対策は、国内での多発事例はまだ少ないものの、内外の知見を集約した適切な感染対策についての情報の普及は喫緊の課題であり、簡易な耐性機序の鑑別法の考案や地域連携における耐性機序解析支援を行うと共に、感染対策の資料作成作業を開始した。「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き(案)(070828 ver. 5.0)」の改訂作業も、次年度完成を目指し継続した。またこうした多剤耐性菌対策を地域連携ネットワークを活用して行う際の、その基礎となるサーベイランス活動支援ツールの作成、及び地方衛生研究所等の行政機関の参加への支援を行った。クロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI) 対策については、我が国で初となる多施設共同の疫学研究を開始し、強毒型をふくめた CDI の対策をまとめる作業に着手した。インフルエンザ対策では、季節性インフルエンザ対策について現状調査を実施し、施設間でのばらつきが大きいことが判明した。今後感染対策の均てん化をめざし、資料作成を開始した。ノロウイルス感染症対策については、現状調査、迅速検査の改良、欧米でのガイドライン等の集約、地域連携ネットワークを活用した情報共有と感染対策のシステムの構築を行った。

研究分担者 (50 音順)

荒川 創一 神戸大学大学院医学研究科
腎泌尿器科学分野 特命教授
荒川 宜親 名古屋大学大学院医学系研究科
分子病原細菌学/耐性菌制御学 教授
飯沼 由嗣 金沢医科大学
臨床感染症学 教授
柴山 恵吾 国立感染症研究所
細菌第二部 部長
中澤 靖 東京慈恵会医科大学
感染制御科 講師
中村 敦 名古屋市立大学大学院医学研究科
共同研究教育センター感染制御室 准教授
藤本 修平 東海大学医学部
基礎医学系生体防御学 教授
村上 啓雄 岐阜大学医学部附属病院
生体支援センター センター長・教授

A. 研究目的

カルバペネマーゼ産生腸内細菌、多剤耐性アシネトバクターなどの多剤耐性菌、クロストリジウム・ディフィシル強毒株は、欧米ではすでに大きな問題となっているが、我が国ではまだ散発的な出現とアウトブレイクをみる段階である。今後こうした感染制御上重要な菌の出現に備えて、現場で実用的な疫学・感染対策・治療の情報を集約した手引きや指針を作成しておく意義は大きい。またインフルエンザやノロウイルスについては、冬季の流行時の医療機関でのアウトブレイクは大きな問題となっており、現状での対策の状況を踏まえ、最新の疫学情報や内外で有用と報告された感染対策を集約して、医療機関での平時の感染対策、

アウトブレイク対策の立案に役立つ手引きを作成することは重要である。

本研究の目的の第一は、多剤耐性菌、クロストリジウム・ディフィシル（CD）、インフルエンザ、ノロウイルスの感染制御についての我が国での現状を整理し、国内外の疫学・感染対策・治療について最新の情報を集約して、各医療機関において活用可能な指針、プロトコルをまとめる際に参考となる資料を作成することにある。第二に感染制御の地域連携ネットワークを通じた、我が国全体の感染制御のレベル向上に資するツール開発や連携に対する提言を行うことである。

B. 研究方法

本年度の研究班では、まず多剤耐性菌研究については、感染対策についてのわが国での現状調査とアウトブレイク対策も含め国内外の文献レビューを行う。日常診療や地域連携活動の中で検出された耐性菌を収集し、それらの疫学的・細菌学的評価を行い、検査室レベルでの簡便な耐性菌検出法を考案する。さらに「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）」改訂版とそれを補完する解説書の素案を作成する。

CDに関する研究では、国公大協の基盤を活用して、入院患者におけるCD感染症（CDI）の発生率、CDIのリスク因子の探索、CD菌株の分子疫学的調査等を目的とする多施設共同疫学研究を行う。賛同を得られた施設より、発症者からはリスク因子を調査し菌株を回収する。さらに、海外で問題となっているCDの強毒株に対する感染対策についてのエビデンスを収集する。

インフルエンザ研究では、国内のインフルエンザ院内感染対策、特に予防投薬や感染した職員の就業制限などの現状について調査を行う。

またノロウイルス感染症についての研究では、国内でのノロウイルス院内感染事例における感染対策の現状に関する調査、及び国内外での報告例・ガイドライン等の文献的調査を行う。

感染制御の地域連携支援の研究においては、衛生研究所・保健所における多剤耐性菌の確認テストや疫学調査の実施状況について調査を行う。地域連携における情報共有に有用なソフトの機能等について検討して、加算1・2施設間の連携で活用できるサーベイランスシートを作成する。

倫理面への配慮

薬剤耐性菌の耐性機構を簡便に検出する研究では、日常検査で臨床検体より分離された細菌を解析対象としており、患者の血液や組織等の解析は実施しない。実際のアウトブレイク対応として診療情報を用いた解析を行うが、これは実診療の範囲内で行うものであり、個人情報保護には細心の注意を払い、解析結果を論文等で公表する際には、匿名化して行う。

一方、CRE アウトブレイク時の対応のまとめや「手引き」への加筆作業では、全て公表された文献等を扱い、診療情報、個人情報など倫理的審査が必要な情報は扱わない。

C. 研究結果

1. 多剤耐性菌対策に関する研究

a) 多剤耐性菌対策と簡便な耐性因子検出法についての研究（田辺正樹、八木哲也）

海外で拡散し感染対策上大きな問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem resistant Enterobacteriaceae: CRE）のアウトブレイク対策として海外での報告をまとめた。これまでの報告を集約すると積極的保菌調査、保菌者と医療従事者の厳密なコホーティング、手指衛生の強化、環境消毒の強化、スタッフ教育と感染対策遵守率の継続的モニタリング、患者のクロルヘキシジン浴、環境培養の実施、適切な洗浄・消毒管理が特に重要と考えられた。内視鏡を介したアウトブレイクも3件報告されており、注意が必要と考えられた。カルバペネムのMICが低く検出が難しいCREの簡便な検出法として、各クラスのβ-ラクタマーゼ阻害薬を活用した Multiple Disk Synergy Test (MDST) 法は有用である可能性が示

唆された。また「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）」改訂版に院内感染対策地域ネットワークについての項を追加した。

b) 多剤耐性菌研究と「手引き」のリニューアル（地域連携としての愛知県内の医療機関へのカルバペネム耐性アシネトバクター属菌の解析支援および多剤耐性菌の解説の作成、ならびに「手引」の更新作業）

（木村 幸司、山田 景子、和知野 純一、北仲 博光、荒川宜親）

地域連携の一環として愛知県内の医療機関における感染制御の向上を基礎細菌学的な観点から支援した。具体的には、愛知県内東部地域の医療機関において外傷患者の血液培養によりカルバペネムを含む複数のβ-ラクタム系薬に広範な耐性を獲得した *Acinetobacter* 属菌が分離されたが、当該検査室からの依頼により、この菌株の詳しい解析を行った。その結果、近年、血液検体から分離されることが多く問題視されはじめている、*Acinetobacter soli* という菌種であることが判明した。また、この株は、最近発見された新しいメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)であるTMB-2 とOXA 型カルバペネマーゼであるOXA-58 の両方の遺伝子を保有していることが判明した。また、感染制御の対象菌種として、近年、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の広がりやが欧米で大きな問題となっているため、国内の医療現場における感染制御の向上に資するため、CRE の特徴について整理した表 (Fact sheet) を作成した。一方、2007 年の医療法改正に併せて起案した「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）(070828 ver. 5.0)」の改訂作業を継続した。

c) 多剤耐性菌対策の現状に関する研究

（中澤 靖）

我が国においては多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクター菌については大規模なアウトブレイク事例は報告されなくなっているものの、依然といくつかのアウトブレイク事例が散見され、更なる耐性菌

をターゲットにした感染対策のレベル向上が必要と思われる。近年の内外の耐性菌対策の進展についていくつかの観点について重点的に文献的な考察を行った。今後更に文献的考察を深めていくとともに、来年度実施する我が国における耐性菌対策の現状調査の結果を踏まえ、対策に有用な資料集を作成する。

2. 感染制御の地域連携推進のための研究

d) 薬剤耐性菌に関する自治体の検査体制構築の支援に関する研究

（鈴木里和、柴山恵吾）

平成23年の医政局指導課長通知で、地方衛生研究所等に院内感染起因微生物を検査できるよう体制を充実強化することが明記されたが、その後も薬剤耐性菌の検査体制は他の病原体にくらべ体系化されていないため、その原因についての検討を行った。

院内感染対策の考え方は医療安全対策の枠組みの中で成熟してきており、厚生労働省内の所管は、厚生労働省医政局指導課が担当しており、医療法がその法的根拠となっている。一方、感染症法はその成立の過程として市中感染症を主な対象とし、病原体単位で対象疾患を定めていて、その所管は健康局結核感染症課である。このような歴史的経緯の違いや、市中感染症と院内感染症ではその対策の考え方が異なる事が多いため、地方衛生研究所における院内感染症病原体の検査の体制整備には、これらの法的な枠組みの整備が必要であるが、薬剤耐性菌の蔓延は21世紀における公衆衛生上の大きな、喫緊の課題であり、検査研究機関は、行政的な枠組みの問題点を理解したうえで柔軟に対応し、検査技術自体の普及や維持、改善に努める必要があると考えられた。本年度は、某地方感染症情報センターおよび細菌検査の担当者より聞き取り調査を行い、地方衛生研究所における耐性菌検査の現状を把握し、希望する研究所には検査に必要なPCRプライマーの配布、検査の技術的な支援を行った。

e) 感染対策地域連携に活用できるソフト

ウェアの開発に関する研究

(村上 啓雄、渡邊 珠代、田辺 正樹、
石黒 信久、藤本 修平)

診療報酬加算に係る感染対策の地域連携で行われる感染対策水準の標準化と向上をめざし、事務作業を軽減して、より有用な連繋が可能となるような情報の収集と還元を行うためのソフトウェアの開発を行った。高水準の地域連携を実現している地域の一つである岐阜県の活動を調査し、それにもとづいたシステムの要件を感染対策の実施状況の評価に関する項目と、感染対策の実施による成果 (outcome) の評価に関する項目に整理した。この中にはJANIS 検査部門のデータから生成できる項目も含まれることが分かった。概要設計の中で、加算1-2、1-1 の連繋、さらに、県レベルでの連繋のために必要なシステムは、基本設計を体系的に行うことで、同時に全国レベルでのデータ集計にも用いることが出来ること、1-2 連繋に限定したシステムの構築と全国レベルの集計が可能なシステムの構築に掛かる費用には大きな違いがないことが分かった。全国レベルのシステム (仮称; 感染対策の地域連携支援システム Regional Infection Control Support System; RICSS) の概要設計と費用積算を行った。ハードウェア、OS、DB、ウイルス対策などの基本ソフトウェアを除いたシステム構築の概算額見積もりは16,550,000 円であった。地域での連携を効率化、標準化し、同時にJANIS とデータ、調査内容を補完する調査システムとして位置づけられると考えた。

3. クロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI) 対策に関する研究

f) CDI の病院サーベイランスに関する研究

(吉田 弘之、荒川 創一)

CDI による腸炎は抗菌薬関連下痢症の30%前後を占めるとされているが、本邦における疫学的研究はない。本年度は、国公立大学附属病院感染対策協議会会員施設29施設の参加を得て、平成25年12月より多施設共同 CDI 疫学研究がスタートした。

本研究は本症のわが国における CDI の発症頻度を明らかにし、その病態や重症度、患者要因などについても解析を加える予定で、CDI の治療学および感染制御学に大きく寄与するものである。

g) 重篤な CDI へのアプローチに関する研究

(中村 敦)

近年欧米を中心として重篤な CDI が増加してきており、今後我が国においても重篤例の増加が懸念される。重篤例では Binary toxin 産生菌によるものが多く、今後これら強毒株の早期検出に向けた新たな診断法の導入が急務となる。海外での重篤化の予測因子として、腎機能低下、白血球増多・減少、低アルブミン血症が示されており、今後我が国のデータに基づく重篤化の予測因子を検証していく必要がある。重篤例に対する特別な感染伝搬防止策はないが、発症予防のための抗菌薬適正使用をより啓発する必要がある。また新規治療薬や新たな治療法など、重篤例への治療の知見の集約も含めその戦略の確立が必要である。

4. 季節性インフルエンザ対策に関する研究

h) インフルエンザ研究 わが国の医療機関におけるインフルエンザ対策の実態と課題

(渡邊 珠代、村上 啓雄)

わが国の医療機関における各インフルエンザへの対策状況に関するアンケート調査を実施した。アンケート対象施設は、全国の感染防止対策加算算定施設(加算1; 1,045 施設、加算2; 2,552 施設)および岐阜院内感染対策検討会の会員施設(感染防止対策加算算定施設を除いた146施設)とした。回収率は全体で22.5%(加算1; 251 施設、加算2; 508 施設、不明29 施設、岐阜院内感染対策検討会会員施設; 53 施設)であった。ほぼ全ての施設で職員に対してインフルエンザワクチンが接種されていたが、曝露後患者や職員への予防投薬基準、職員のマスク着用基準、インフルエンザ様症状を呈した職員の就業制限や勤務状況、集団発

生の判断基準や保健所への届出基準、近隣施設への援助要請基準等については、施設間で差を認めた。今後は季節性インフルエンザ対策の均てん化を図ることを目標に、曝露後予防投薬、院内での感染伝播の予防法、集団発生の判断基準や対応方法を中心に、対策に関する資料集の作成に取り組む予定である。

5. ノロウイルス感染症対策に関する研究

i) ノロウイルスの感染制御に関する研究

(馬場尚志、野田洋子、飯沼由嗣)

有効なノロウイルス感染制御のための指針作成を目標に、我が国におけるアウトブレイクの実態調査、国内外のガイドラインやマニュアル類の調査検討、迅速かつ高感度なノロウイルス検出法の開発および地域における流行状況の情報共有システムの構築を行った。迅速遺伝子抽出と LAMP 法を組み合わせた迅速診断法は、迅速抗原検査と同等以上の感度が得られた。また、地域での流行状況の情報共有システムを構築し、流行期において必要と考えられる感染対策について情報収集し、指針作成のための資料とした。

D. 考察

欧米では治療に難渋する CRE のアウトブレイクが発生しており、昨年の G8 サミットでも多剤耐性菌対策を先進諸国がそれぞれに推進する必要性が取り上げられている昨今において、国内外の知見を集約して各医療施設での多剤耐性菌に対する有効な感染対策に活用できる資料を作成することは、こうした多剤耐性菌の検出がまだ少ない我が国でも喫緊の課題と考えられる。また、細菌検査室の日常業務においてこうした多剤耐性菌が簡便に検出できる体制をとることも重要である。一方でインフルエンザやノロウイルスといった毎冬に流行する感染症においても、毎シーズン我が国でもアウトブレイク事例も見られ、そうした現状を踏まえた上で適切な感染対策を均てん化する必要がある。

本研究班では本年度より、CRE を中心と

した多剤耐性菌の感染対策についての内外の文献情報の集約を開始した。また既存の検査法を組み合わせた簡便な耐性菌検出法 (MDST) の有用性が示唆された。この方法は検査室での日常業務の中でも簡易に実用できるものであり、今後さらに評価と普及を行っていきたい。同時に地域連携のなかでの耐性菌制御の目的で、耐性菌の耐性機序や分子疫学的解析も継続していきたい。

こうした多剤耐性菌対策については、現在施行されている診療報酬体系での感染対策地域連携ネットワークの活用が重要であり、情報共有・連携により足並みをそろえた感染対策が実施できれば、点ではなく面で感染症制御が可能になると考えられる。その基盤となる耐性菌の検出状況・手指衛生などの感染対策の実施状況・カテーテル関連血流感染症の発生率などのサーベイランス情報の共有を推進するためのツールの素案をまとめた。これは加算 1-1 及び加算 1-2 施設間での感染対策の標準化に大きく寄与しうると考えられる。また、2007 年の医療法改正に併せて起案された「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き (案) (070828 ver. 5.0)」の改訂作業を次年度完成に向けて行っているが、感染対策の地域ネットワークについての記載を追加した。地方衛生研究所や保健所を加えた多剤耐性菌対策の地域連携ネットワークを考えた時には、これらの行政機関がこのネットワークに参加するには、これまでの歴史的経緯や法的な裏付けにおいて問題点がいくつかあることが判明した。そうした問題点を踏まえながら、今後情報共有を進め、検査技術を普及させ維持していく必要があると考えられた。

CDI については、我が国初となる多施設による疫学研究が開始され、我が国での発生頻度や、発症に関連する患者要因が明らかになることが期待される。同時に我が国ではまだ報告例が少ない強毒型の CDI についてもその感染対策についての海外での知見を集約し、各医療施設で参照できる資料にまとめたい。

インフルエンザ対策については、新型イ

インフルエンザの対策は含めず、あくまで季節性インフルエンザの対策にフォーカスを絞ることとした。本年度の調査では、その対策の中には施設間で差があることがわかった。次年度以降は、インフルエンザ対策の均てん化を目標に、曝露後予防投薬を含めた院内での感染伝播の予防策、集団発生の判断基準や対応方法を中心に、内外での知見やガイドライン・提言を集約して各医療施設で活用できる資料を作成する。

ノロウイルス対策については、今シーズンは特に食品を介したアウトブレイクの事例が見られているが、保健所を介したアウトブレイクの実態調査、内外の知見の調査、迅速検査の改良、及び地域連携を活用した情報共有システムの構築と、流行段階別の医療施設における感染対策について検討した。これらの情報を踏まえ、今後資料作成に取り組んでいく。

E. 結論

CRE を含めた多剤耐性菌対策については、国内での多発事例はまだ少ないものの、適切な感染対策についての情報の普及は喫緊の課題であり、「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）（070828 ver. 5.0）」の改訂や強毒型をふくめた CDI の対策もふくめ、資料作成作業を開始、継続している。またこうした感染対策を地域連携ネットワークを活用して行う際の、その基礎となるサーベイランス活動支援ツールの作成、及び地方衛生研究所等の行政機関の参加への支援を行った。インフルエンザ・ノロウイルス感染症対策については、現状調査に基づき適切な感染対策の均てん化を行うことが重要と考えられ、そのための資料作成と普及を目指して作業を開始した。

F. 健康危険情報

本年度分担研究者荒川らの研究成果において、TMB-2 と OXA-58 の2種類のカルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性 *A. soli* が、外傷患者の血液培養から検出された。*A. soli* は、2008 年に新しく発見され

た新種のアシネトバクター属菌である。これまでの海外や国内の報告から、*A. soli* は、血液培養で検出される傾向があることが知られており、最近、東北地方の病院で *A. soli* が血液培養で高頻度に分離され、そのうちの何株かは、IMP-1 型 MBL を産生するカルバペネム耐性株であったという報告も見られる。したがって、今後、*A. soli* は侵襲性の感染症の起因菌の一つとして注目して行く必要性が高く、その動向を監視して行く必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中 1 件

2. 学会発表

- 1) Tetsuya Yagi, Natsumi Sato, Kazuhito Hatakeyama et al. Spread of DHA-1 producing *K. pneumoniae* isolates in a Japanese university hospital. 53rd ICAAC, Sept 10-13, 2013, Denver USA.
- 2) 井口光孝、佐藤夏己、八木哲也 他 DHA-1 型β-lactamase 産生 *Klebsiella pneumoniae* 院内多発事例の疫学的解析 第 25 回日本臨床微生物学会総会 2014 年 2 月 1・2 日、名古屋
- 3) 蓮井 恵子 他 TMB-2 遺伝子を保有する *Acinetobacter soli* が分離された一例 第 25 回日本臨床微生物学会 平成 26 年 2 月 1 日、名古屋
3. その他
- 1) 北仲博光、和知野純一、荒川宜親 外傷患者の血液培養で分離された新型カルバペネマーゼ TMB-2 産生 *Acinetobacter soli* IASR Vol.34 p. 239: 2013年8月号

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

多剤耐性菌対策と簡便な耐性因子検出法についての研究

研究分担者 八木 哲也（名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学 教授）
研究協力者 田辺 正樹（三重大学医学部附属病院 医療安全・感染管理部 副部長）

研究要旨

海外で拡散し感染対策上大きな問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem resistant Enterobacteriaceae : CRE）のアウトブレイク対策として海外での報告をまとめた。これまでの報告を集約すると積極的保菌調査、保菌者と医療従事者の厳密なコホーティング、手指衛生の強化、環境消毒の強化、スタッフ教育と感染対策遵守率の継続的モニタリング、患者のクロルヘキシジン浴、環境培養の実施と適切な洗浄消毒管理が特に重要と考えられた。内視鏡を介したアウトブレイクも3件報告されており、注意が必要と考えられた。カルバペネムのMICが低く検出が難しいCREの簡便な検出法として、各クラスのβ-ラクタマーゼ阻害薬を活用したMultiple Disk Synergy Test (MDST)法は有用である可能性が示唆された。また「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）」改訂版に院内感染対策地域ネットワークについての項を追加した。

A. 研究目的

欧米諸国では、多剤耐性となるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE）の報告が多く見られているが、わが国ではまだその検出は非常に少ない。CREの一つであるKPC型β-ラクタマーゼ産生菌は菌血症を引き起こすとその死亡率は約50%と言われている。こうした多剤耐性菌のアウトブレイクの報告も多数みられており、欧米では感染対策上大きな問題となっている。わが国でもこうした多剤耐性菌が出現した時に適切に対応ができるように、アウトブレイク時の対策について海外の報告例を集約し、有効な感染対策についてまとめる。また、CREではカルバペネムのMIC（最少発育阻止濃度）が感受性域のものも多くみられ、細菌検査室での検出が難しい例もある。そこで複数のβ-ラクタマーゼ阻害薬を組み合わせ耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼを判定する簡便な鑑別法を考案する。さらに、「医療機関における院内感染対策マニ

ュアル作成のための手引き（案）」に新たに院内感染対策地域ネットワークの項目を加筆する。

B. 研究方法

CREのアウトブレイク時の対策について海外での報告を集約する。KPC型β-ラクタマーゼ産生菌、NDM-1型β-ラクタマーゼ産生菌のアウトブレイクの事例についてその終息に有効であった対策についてまとめる。

CREの簡便な検出法については、クラスA, B, Cのβ-ラクタマーゼのそれぞれの阻害薬であるクラブラン酸、メルカプト酢酸、3-アミノフェニルボロン酸と各種抗菌薬のディスクを径19mmのミューラーヒントン培地に配置、添加し、簡便に複数のクラスのβ-ラクタマーゼ産生を鑑別する方法（Multiple disk synergy test : MDST）を考案し（図1）、臨床分離株を用いてpreliminaryな評価を行った。

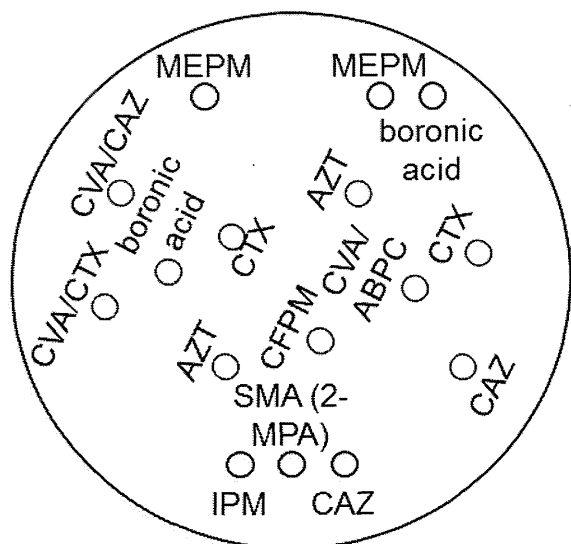


図 1. MDST 法のディスク配置

さらに「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）」については現在改訂中であるが、今回協力研究者である田辺の協力を得て、新たに院内感染対策地域ネットワークについて加筆した。

倫理面への配慮

薬剤耐性菌の耐性機構を簡便に検出する研究では、日常検査で臨床検体より分離された細菌を解析対象としており、患者の血液や組織等の解析は実施しない。実際のアウトブレイク対応として診療情報を用いた解析を行うが、これは実診療の範囲内で行うものであり、個人情報の保護には細心の注意を払い、解析結果を論文等で公表する際には、匿名化して行う。

一方、CRE アウトブレイク時の対応のまとめや「手引き」への加筆作業では、全て公表された文献等を扱い、診療情報、個人情報など倫理的審査が必要な情報は扱わない。

C. 研究結果

CRE としてアウトブレイクの対策を含めて報告があったのは、2013 年末の時点で、KPC 型 β -ラクタマーゼ産生 *K. pneumoniae* が 9 件、NDM-1 型 β -ラクタマーゼ産生菌が 3 件であった（表 1）。前者 9 件の報告の中で有効と報告された対策は、積極的保菌調査、保菌者の厳密なコホーテ

ィング（いずれも 8/9 件）、医療従事者のコホーティング、手指衛生の強化、環境消毒の強化（いずれも 6/9 件）、スタッフ教育、感染対策遵守率の継続的モニタリング（いずれも 5/9 件）、患者のクロルヘキシジン浴、環境培養の実施（いずれも 3/9 件）、救急病棟入院患者のスクリーニング、再入院患者のコホーティング、短期間の入院停止、診療録へのアンチバイオグラムの提示、過酸化水素による部屋の除染、Whole genome sequencing による分子疫学、電子カルテ上へのアラート、電子カルテから感染対策情報へのアクセス、患者及び接触患者の部屋へのマーキング、患者と接触患者の他の棟への移動禁止（それぞれ 1/9 件）が挙げられた。後者のアウトブレイクでも積極的保菌調査、保菌患者のコホーティング、環境培養と環境消毒の強化、面会制限が対策として有効性が示されている。両者の菌で内視鏡を介したアウトブレイクが報告されていた（消化器内視鏡 2 件、泌尿器内視鏡 1 件、計 3 件）。

名大病院で検出された DHA-1 型及び CTX-M-14 型 β -ラクタマーゼ産生 *K. pneumoniae* 臨床分離株と、IMP-1 型 β -ラクタマーゼ産生 *Enterobacter cloacae* 臨床分離株についての MDST の結果を、図 2,3,4 に示す。

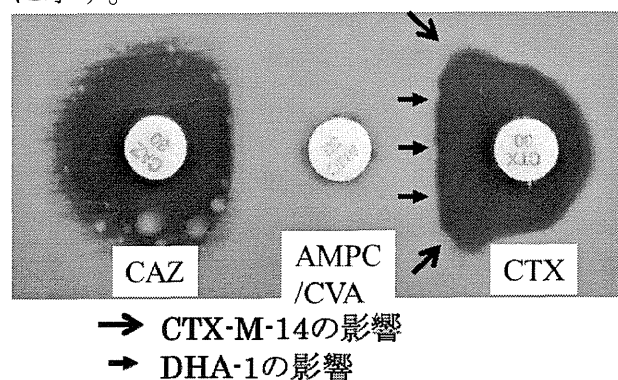
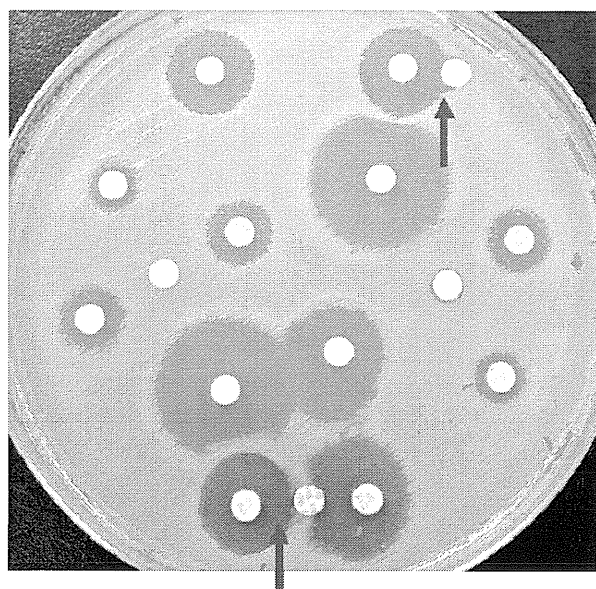
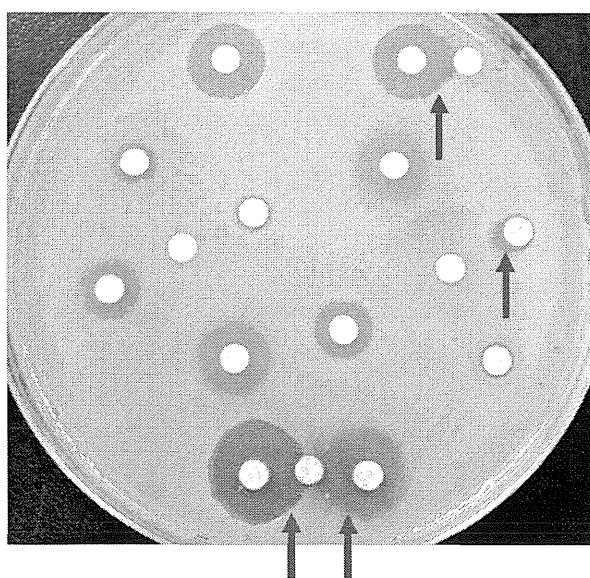


図 2. DHA-1 型 β -ラクタマーゼ産生 *K. pneumoniae* の表現型



IPM-MIC \leq 1 μ g/ml

図 3. IMP-1 型+AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生 *E. cloacae* の MDST の表現型



IPM-MIC \leq 1 μ g/ml

図 4. IMP-1 型+CTX-M 型+AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生 *E. cloacae* の MDST の表現型

いずれの場合も複数の β -ラクタマーゼ産生株においても、クラスの異なる β -ラクタマーゼの産生を検出することが可能であった。

「手引き」に追加された院内感染対策地

域ネットワークの本文及び解説を資料 1 に示す。

D. 考察

CRE のアウトブレイク対策としては、積極的保菌調査、保菌者と医療従事者の厳密なコホーティング、手指衛生の強化、環境消毒の強化、スタッフ教育と感染対策遵守率の継続的モニタリング、患者のクロルヘキシジン浴、環境培養の実施と適切な洗浄消毒管理が特に重要と考えられた。また腸内細菌科の細菌であるため消化器及び泌尿器内視鏡を介したアウトブレイク例があることが特筆され、1 例では過酢酸による消毒からエチレンオキサイドガス滅菌法に変更が必要であった。

阻害薬を用いた β -ラクタマーゼ産生の検出法である MDST 法は、簡便であり複数の β -ラクタマーゼ産生の検出も可能で、カルバペネムの MIC の低い CRE でも有用である可能性が示唆された。今後臨床分離株の数を増やして評価を行う。

「手引き」については、分担研究者の荒川と協力研究者の田辺とも連携し次年度に完成したい。

E. 結論

CRE のアウトブレイク対策としては、これまでの報告を集約すると積極的保菌調査、保菌者と医療従事者の厳密なコホーティング、手指衛生の強化、環境消毒の強化、スタッフ教育と感染対策遵守率の継続的モニタリング、患者のクロルヘキシジン浴、環境培養の実施適切な洗浄消毒管理が特に重要と考えられた。内視鏡を介したアウトブレイクにも注意が必要と考えられた。CRE の簡便な検出法として MDST 法は有用である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Tetsuya Yagi, Natsumi Sato, Kazuhito Hatakeyama et al. Spread of DHA-1 producing *K. pneumoniae*

isolates in a Japanese university hospital. 53rd ICAAC, Sept 10-13, 2013, Denver USA.

- 2) 井口光孝、佐藤夏己、八木哲也ら
DHA-1 型 β -lactamase 産生 *Klebsiella pneumoniae* 院内多発事例の疫学的解析
第 25 回日本臨床微生物学会総会
2014 年 2 月 1・2 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

表1

カルバペネム耐性腸内細菌科(KPC型, NDM-1型β-ラクタマーゼ産生)アウトブレイク報告事例

KPC型																							
文献	Situation	クローヘキシ ン浴	point- prevalence サーベイランス 積極的保菌調 査	救急病棟入院 患者のスクリー ニング	環境培養	保菌患者のコ ホーティング	医療従事者 のコホーティ ング	再入院患者 のコホーティ ング	環境消毒の 強化	スタッフ 教育	手指衛生 の強化	遵守率モニ タリング	面会制 限	短期間 の入院 停止	診療録へのア ンチバイオグ ラムの提示	過酸化水 素による 部屋の除 染	Whole genome sequencing による分子 疫学	電子カル テ上への アラート	電子カル テから感 染対策情 報へのア クセス	Duodeno scope消 毒の見直 し	患者及び 接触患者 の部屋へ のマーキ ング	患者と接 触患者の 他の検へ の移動禁 止	
Infect Control Hosp Epidemiol. 30: 447-452, 2009	300-bed university hospital		0						0		0	0		0	0								
Infect Control Hosp Epidemiol. 31: 1074-1077, 2010	40-bed SICU at a public teaching hospital	0	0		0	0	0		0	0													
Infect Control Hosp Epidemiol. 31: 341-347, 2010	2-floor 70-bed LTACH	0	0		0	0			0	0													
Euro Surveill 15(48): pil=19734, 2010	7 hospitals in a suburb south of Paris		0			0	0												0	0	0		
Infect Control Hosp Epidemiol. 31: 476-484, 2010	328-bed tertiary care teaching hospital		0			0					0	0											
Infect Control Hosp Epidemiol. 32: 673-678, 2011	775-bed university medical center		0	0		0	0	0			0	0											
J Clin Microbiol. 49: 3986-3989, 2011	12-bed ICU at a 500-bed acute care hosp					0	0		0	0	0	0		0									
Am J Infect Control 39: 671-677, 2011	535-bed secondary regional hospital, 230-bed rehabilitation and LTCF		0			0	0 dedicated nurse		0	0	0							0	0				
Clin Infect Dis. 57: 1593-1599, 2013	NIH clinical center	0	0		0	0	0		0	0	0					0	0						
NDM-1型																							
Borgia S et al. CID 55(11): e109-117, 2012	a 500-bed tertiary care community health center		0		0	0			0				0										

内視鏡関連アウトブレイク

文献	Situation		point- prevalence サーベイランス 積極的保菌調 査	保菌患者のコ ホーティング	医療従事 者のコ ホーティ ング	手指衛生の 強化	患者及び接 触患者の部 屋へのマーキ ング	患者と接触 患者の他の検 への移動禁 止	Duodenosc ope消毒の 見直し	泌尿器内 視鏡洗 浄・消毒 の徹底	ERCP内 視鏡のガ ス滅菌
Euro Surveill 15(48): pil=19734, 2010	7 hospitals in a suburb south of Paris	KPC-2	0	0	0	0	0	0	0		
Koo VSW et al. BJUI 2012 doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11556.x	Princess Royal Hospital in UK	NDM-1								0	
MMWR 62: 1051, 2014	northeastern Illinois	NDM-1									0

多剤耐性菌研究と「手引き」のリニューアル

（地域連携としての愛知県内の医療機関へのカルバペネム耐性アシネトバクター属菌の解析支援および多剤耐性菌の解説の作成、ならびに「手引」の更新作業）

研究分担者 荒川 宜親（名古屋大学大学院医学系研究科・分子病原細菌学／耐性菌制御学・教授）
研究協力者 木村 幸司（同上、講師）、山田 景子（同上、助教）、和知野 純一（同上、助教）
北仲 博光（名古屋大学大学院医学系研究科・修士過程2年）

研究要旨：地域連携の一環として愛知県内の医療機関における感染制御の向上を基礎細菌学的な観点から支援した。具体的には、愛知県内の東部地域の医療機関において外傷患者の血液培養によりカルバペネムを含む複数のβ-ラクタム系薬に広範な耐性を獲得した *Acinetobacter* 属菌が分離されたが、当該の検査室における日常検査では、この菌株の詳しい解析が実施できず、感染制御の向上のため、詳しい解析依頼があった。そこで、本株について、遺伝子のレベルで解析した結果、近年、血液検体から分離されることが多く問題視されはじめている、*Acinetobacter soli* という菌種であることが判明した。また、この株は、最近発見された新しいメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)である TMB-2 と OXA 型カルバペネマーゼである OXA-58 の両方の遺伝子を保有していることが判明した。また、感染制御の対象菌種として、近年、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の広がりが欧米で大きな問題となっているため、国内の医療現場に置ける感染制御の向上に資するため、手始めに CRE の特徴について整理した表 (Fact sheet) を作成した。一方、2007年の医療法改正に併せて起案した「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）(070828 ver. 5.0)」の改訂作業を継続中である。

A. 研究目的

近年、多剤耐性を獲得した緑膿菌やアシネトバクター属菌などに加え、KPC型、OXA-48型、NDM型などの新型カルバペネマーゼを産生し、多剤耐性を獲得した肺炎桿菌などの腸内細菌科の菌種(CRE)が世界的規模で広がり国際的に大きな関心事となっている。しかし、通常の医療機関における日常検査の中で、それらの CRE を正確に識別することが困難であり、厚労省からは、多剤耐性菌などによる医療関連感染症を克服するため、地域の医療機関や大学の連携の必要性が示され、それを促進するための「加算」が開始された。そこで、各種の病原体の詳細な解析に関する高度の技術を持つ大学の基礎研究室として、地域連携に協力、貢献することが求められている。また、感染制御の対象とすべき多剤耐性菌は今や多種多様となっているが、それらは種類毎に微妙に異なる生物学的性質を示し、感染制御上の留意点も異なることが多いため、多剤耐性菌の種類毎に、感染制御の向上に資する情報を収集分析し Fact sheet 的に整理することが求められており、本年度は、CRE について試作した。さらに、「医療機関におけ

る院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）(070828 ver. 5.0)」が2007年に作成されたが、その後、新たな文献やエビデンスが蓄積されつつあるため、その改訂作業および「手引」の編集作業を行った。

B. 研究方法

愛知県内の病院で、外傷患者の血液より分離されたカルバペネム耐性アシネトバクター属菌について、生化学的性状や *rpoB* の解析に基づく菌種の同定、薬剤感受性試験、各種のβ-ラクタマーゼ遺伝子を検出する PCR 解析ならびに薬剤耐性に関与する遺伝子の塩基配列などを解析した。

CRE に関する Fact sheet の作成にあたっては、CRE に関する多数の文献を PubMed 等により収集し、その内容を分析し整理した。

「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き（案）(070828 ver. 5.0)」の改訂にあたっては、項目毎に担当者を決め、手引およびその解説書の原稿の整理と編集を継続中である。

倫理面への配慮

本研究における菌株解析は、主治医や医療機関からの要請に基づく診療の支援という性格が強く「研究」として実施されるものではない。また、解析対象は日常検査で臨床検体より分離された細菌であり、患者の血液や組織等の解析は実施しない。さらに、解析結果を論文等で公表する際には、匿名化して行う。ただし、詳しい診療情報を用いた解析を中心とした研究を行う場合には、事前に倫理委員会に諮り患者及びその家族に対しインフォームド・コンセントの手続きを実施する。

一方、CRE等のFact sheetの作成や「手引」の改訂作業や解説書の編集作業では、全て公表された文献等を扱うが、診療情報、個人情報など倫理的審査が必要な情報は扱わない。

C. 研究結果

a. カルバペネム耐性 *Acinetobacter* 属菌の解析

分離菌に対するイミペネムおよびパニペネムのMICを寒天平板希釈法で再測定した結果、それぞれ、8および32 $\mu\text{g/ml}$ という結果が得られた。SMAによる酵素阻害試験は陽性で、また、クラブラン酸やボロン酸による酵素阻害試験は陰性であった。modified Hodge testは陽性でカルバペネマーゼ産生性が示唆された。以上の結果から何らかのカルバペネマーゼの存在が示唆された。SMAによる酵素阻害試験でメロペネムとイミペネムを基質とした場合明瞭な陽性、イミペネムを基質とした場合やや不鮮明ながら陽性結果が得られたことから何らかのメタロ- β -ラクタマーゼの産生性が示唆された。PCR解析の結果、カルバペネマーゼ遺伝子として *bla*_{TMB-2} に加え *bla*_{OXA-58} を保有していることが判明した。

本株の *rpoB* 遺伝子などの解析より、本株は、*Acinetobacter soli* と判定された。

b. CREに関するFact sheetの作成の試み

添付資料に示すように、Fact sheet (案) を作成した。今後、厚労省 JANIS 事業等のHPに掲載し、意見を募り、情報を追加して完成版を作成する計画である。

c. 「手引」の改訂作業

2010年に実施したパブコメを考慮しつつ、各委員より提出された原稿の整理を継続中である。

D. 考察

A. soli は2008年に最初に報告された新しい菌種であるが、通常は、カルバペネムに感性与判定されることが多いと考えられている。しかし、最近、国内でIMP-1型MBLを産生する *A. soli*

が血液培養により検出されたと報告されており、また、海外でも本菌種による敗血症が報告されている。今回も外傷患者であったが、血液培養による検出であり、*A. soli* については、アシネトバクター属菌の中で侵襲性の強い菌種である可能性が高く感染制御の観点からも注視して行く必要がある。

今回分離された *A. soli* は、カルバペネムを含む多くの β -ラクタム薬に耐性を獲得しているという特徴を示したが、その背景として、新型のカルバペネマーゼであるTMB-2とOXA-58の2つの遺伝子を保有していることが明らかとなった。TMB型MBLは、未だ報告例が少ないものの、*Achromobacter* 属や *Acinetobacter* 属菌の一部の株で報告されはじめており、今後の動向を監視する必要がある。

近年、多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターに加え、CREが海外で大きな関心事となっている。しかし、これらの様々な多剤耐性菌については、臨床現場で感染制御や感染症治療に従事する臨床家にとって、その性質が十分に理解されているとは言えない。そこで、Fact sheetのようなものを作成することは、感染制御や感染症治療の向上を図る上で、重要と考えられ、順次、整備して行くことが重要と考えられる。

E. 結論

愛知県内で分離されたカルバペネム耐性アシネトバクター属菌は、生化学性状や *rpoB* などの解析により、*Acinetobacter soli* と同定され、薬剤耐性遺伝子の解析から、この株は、TMB-2と命名された新しいMBLとともにOXA-58カルバペネマーゼの遺伝子を保有していることが判明した。CREのFact sheetおよび「手引」の改訂作業は進行中である。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中

2. 学会発表

◆第25回日本臨床微生物学会 平成26年2月1日(土曜日)

一般演題 O-O47 :TMB-2 遺伝子を保有する *Acinetobacter soli* が分離された一例

蓮井 恵子 他

◆名古屋大学医学部 修士学位論文公开发表会
平成26年2月6日(木曜日)

Carbapenem-resistant *Acinetobacter soli* as a newly emerging invasive pathogen

北仲博光

◆第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回
日本化学療法学会総会
合同学会（発表予定：平成 26 年 6 月 18 日（水
曜日）～20 日（金曜日））

外傷患者の血液培養により分離された TMB-2
産生 *Acinetobacter soli*

北仲博光（予定）

3. その他

外傷患者の血液培養で分離された新型カルバ
ペネ マーゼ TMB-2 産生 *Acinetobacter soli*

(IASR Vol. 34 p. 239: 2013 年 8 月号)

北仲博光、和知野純一、荒川宜親

<<http://www.nih.go.jp/niid/ja/drug-resistance-bacteria-m/drug-resistance-bacteria-iasrd/3801-kj4024.html>>

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきもの無し