

## カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

### 1) CREの概要

#### (1) 病原体と疾病の概要

CREは、カルバペネムに耐性を獲得した腸内細菌科細菌の総称であり、菌種としては、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) が主な菌種であるが、大腸菌 (*Escherichia coli*) がそれに続く。これらの菌種は、ヒトや動物の腸管内など酸素が乏しい環境でも生育可能 (通性嫌気性) でありヒト腸管常在性のグラム陰性桿菌である。ヒトや家畜の糞便で汚染された下水や河川などでも生育可能な菌種である。

CREが獲得しているカルバペネム耐性機構としては、2000年代までは、頻度は低いものの、主にカルバペネムを分解するVIM型やIMP型のメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) の産生が主流を占めていたが、1990年代の後半より、米国のノースカロライナ州近辺の病院でKPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が出現し始め、2012年にはほぼ全米に広がった。OXA-48型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が、2000年代に入るとトルコで検出されはじめ、その後、欧州全体に広がりつつある。また、2000年代の後半から、インドやパキスタン地域からあらたにNDM型のカルバペネマーゼ (MBL) を産生する肺炎桿菌などが広がり始め、直接または中東やバルカン諸国を介して2010以降、世界各地に急速に広がりつつある。

各種MBLやKPC型、OXA-48型カルバペネマーゼを産生するCREは、フルオロキノロンやアミノグリコシドなど他の系統にも多剤耐性を示す傾向が強い。CREによる感染症は、肺炎、血流感染症、尿路感染症、手術部位感染症、膿瘍等多様であり、治療に難渋する事例が多いが、特に敗血症 (bacteremia) の際には、最大で半数近くが死亡すると報告されている。

#### (2) CREの感染様式と検出状況

CREの元となる腸内細菌科の菌種は、ヒトのみならず牛、豚、鶏などの家畜・家禽、さらに犬、猫といった愛玩動物、および野鳥など野生動物の腸管に広く常在している。医療環境では、CREはそれを保菌するヒトの糞便等による医療用具や医療従事者の手指などの汚染を介して主として接触感染により伝播拡散する。CREの早期検出と接触予防策の徹底で終息に成功した事例もある。

米国では、KPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が2012年に全土の医療施設や療養施設などに広がり、欧州では、VIM型やNDM型のMBLに加え、KPC型カルバペネマーゼ、さらにOXA-48型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌等が各国に広がっている。また、インド/パキスタン地域やその近隣地域では医療環境とともに、市街地の水たまりや家畜の糞便などからもCREが検出されている。一方、わが国では、IMP型MBLを産生するCREが1990年代から散見されるものの、KPC型、NDM型、OXA-48型カルバペネマーゼを産生するCREは、未だ極めて稀にしか分離されておらず、現時点では欧米とかなり様相が異なっている。

#### (3) リスク評価とその対策

米国では、KPC産生肺炎球菌の米国全土への急速な広がりという事態に直面し、2013年3月にCDCが、警告を発している。欧州では、種々のカルバペネマーゼを産生するCREが広がり、英国HPAや欧州CDCが、2012年以降、CREに対し積極的に警告を発している。KPC産生株が広がっているイスラエルでは国策として封じ込め策が積極的に行われ、成功をおさめている。わが国では、厚生労働省が2010年に、都道府県の保健主幹部局を通じて各医療機関にNDM型カルバペネマーゼ産生菌の緊急調査と注意喚起の事務連絡を発出している。2012年には、海外帰国者よりOXA-48型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌が分離されたため、それに対する注意喚起の事務連絡を発出している。また、2013年には、治療目的で来日したアジア系外国人よりOXA-181とNDM-1を同時に産生するCREが分離されたため、この種の耐性菌の国内への侵入に関する注意情報をIASRに掲載し、国立感染症研究所のHPを通じて注意喚起を行っている。

2) 情報整理シート(CRE)

調査項目	概要	参考文献等	
a 微生物等の名称/別名	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌/ CRE	Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2011;17:1791-8.	
b 概 要 ・ 背 景	①CRE の概要	腸内細菌科の細菌は、ヒトや家畜の腸内に常在する。属としては、 <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> などが含まれる。	
	CRE としては、肺炎桿菌( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )が最も多く、その次に大腸菌( <i>Escherichia coli</i> )が多い	Giani T, Pini B, et al., Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. <i>Euro Surveill.</i> 2013;18. pii: 20489.	
	②CRE が問題視されている理由	CRE による感染症は予後が悪く、特に bacteremia を引き起こすと死亡率が著しく上昇する。	Mouloudi E, Protonotariou E, et al., Bloodstream infections caused by metallo-β-lactamase/ <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>K. pneumoniae</i> among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2010;31:1250-6. Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, et al., Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2013;19:E72-9.
	CRE は、フルオロキノロンやアミノグリコシドにも広範囲多剤耐性を獲得している場合が多い。	Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. <i>Drug Resist Updat.</i> 2012;15:133-48.	
	CRE による bacteremia には、有効な薬剤が殆ど無く、コリスチンとチゲサイクリンの併用療法で治療効果の向上が期待できるが、救命できない場合も少なくない。	Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, et al., Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : a clinical perspective. <i>Expert Rev Anti Infect Ther.</i> 2012;10:1393-404.	
	KPC 産生肺炎桿菌を保菌している患者では肝移植の後に、blood stream infections を発症したり死亡する危険性が有意に高くなる。	Infection. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, et al., Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. <i>Infection.</i> 2013 Nov 12. [Epub ahead of print]	
	米国で過去十年間に急増し 2012 年には、ほぼ全ての州の病院等で検出される事態となった。	米国CDCによる警告 <a href="http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/">http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/</a>	
	NDM-1 や KPC-2、OXA-48 などのカルバペネマーゼを産生する各種の CRE が、人々の国や地域を越えた移動に伴って、世界中に拡散しつつある。	van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2012;67:2090-100.	
	c 疫 学	③カルバペネマーゼの分子構造的型別や種類 主なカルバペネマーゼには VIM、IMP、NDM 型などのメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL)、KPC、OXA-48 などの種類が存在する。 また、GES-4 や GES-5 もカルバペネマーゼ活性を有する。	Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! <i>Trends Mol Med.</i> 2012;18:263-72.

資料 Fact Sheet (CRE)

<p>④CRE の遺伝的系統</p>	<p>NDM-1 産生株は、ST11 や ST14、KPC 産生株は、ST258 など、保有する耐性遺伝子と菌株の特定の遺伝型との関連性が見られる。</p>	<p>Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, et al., An update of the evolving epidemic of <i>bla</i><sub>KPC-2</sub>-carrying <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece (2009-10). <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2011;66:1510-3.</p> <p>Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al., Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece involving an ST11 clone. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013;68:84-8.</p> <p>Giske CG, Fröding I, Hasan CM, et al., Diverse sequence types of <i>Klebsiella pneumoniae</i> contribute to the dissemination of <i>bla</i><sub>NDM-1</sub> in India, Sweden, and the United Kingdom. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2012;56:2735-8.</p>
<p>⑤CRE の検出概況</p>	<p>VIM 型 MBL 産生 CRE は、主に欧州を中心に広がっている。</p> <p>IMP 型産生 CRE は主にアジアを中心に広がっている。</p>	<p>Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, et al., Outbreaks in distinct regions due to a single <i>Klebsiella pneumoniae</i> clone carrying a <i>bla</i><sub>VIM-1</sub> metallo-β-lactamase gene. <i>J Clin Microbiol.</i> 2005;43:5344-7.</p> <p>Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, et al., Nosocomial outbreak of VIM-1-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2012;56:420-7.</p> <p>Fukigai S, Alba J, Kimura S, et al., Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 β-lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a general hospital in Japan. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2007;29:306-10.</p> <p>Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, et al., Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> carrying <i>bla</i><sub>IMP-6</sub>. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2012;72:109-12.</p>
<p>⑥欧米における CRE の検出状況</p>	<p>欧州では、OXA-48 と KPC を産生する腸内細菌科細菌が急激に増加している。</p> <p>欧州では、VIM型、NDM型、KPC型、OXA-48 の4種類のカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌が広がっている。</p> <p>フランスやスペインではOXA-48を産生する肺炎桿菌によるアウトブレイクが発生している。</p> <p>欧州全域に OXA-48 を産生する CRE が広がっている。</p> <p>米国ではKPC型カルバペネマーゼ産生株が広がっている。</p> <p>トルコやギリシャではOXA-48を産生する肺炎桿菌が広がっている。</p>	<p>Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, et al., Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. <i>Euro Surveill.</i> 2011;16. pii: 19880.</p> <p>Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, et al., Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2012;18:413-31.</p> <p>Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, et al, Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates in France. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011;55:2420-3.</p> <p>Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, et al., Infections caused by OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013;68:89-96.</p> <p>Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P. European dissemination of a single OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> clone. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2011;17:E24-6.</p> <p>Kaiser RM, Castanheira M, Jones RN, et al., Trends in <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-positive <i>K. pneumoniae</i> in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2013 Jul;76(3):356-60.</p> <p>Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, et al., Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Istanbul, Turkey. <i>Chemotherapy.</i> 2008;54:101-6.</p>

起草者：荒川宜親 2014 2 7

		Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al., Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece involving an ST11 clone. J Antimicrob Chemother. 2013;68:84-8.
⑦アジアにおける CRE の検出状況	NDM-1産生CREが、インド、パキスタン、バングラデシュから世界各地に拡散している。	Pillai DR, McGeer A, Low DE. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 in Enterobacteriaceae: emerging resistance. CMAJ. 2011;183:59-64.
	中国では2007年頃から江蘇省、浙江省など南部の沿岸地域でKPC型カルバペネマーゼ産生株が検出され始めた。	Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of <i>Serratia marcescens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , and <i>Escherichia coli</i> Isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing $\beta$ -lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2014-8.
		Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al., Plasmid-mediated KPC-2 in a <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolate from China. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:763-5.
		Zhang R, Zhou HW, Cai JC, Chen GX. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing $\beta$ -lactamase KPC-2 in carbapenem-resistant <i>Serratia marcescens</i> isolates from Hangzhou, China. J Antimicrob Chemother. 2007;59:574-6.
	北京では、様々なカルバペネマーゼを産生するCREが検出されている。	Li H, Zhang J, Liu Y, Zheng R, et al., Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in China from 2008 to 2011: Predominance of KPC-2 enzyme. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78:63-5.
	台湾では、最近、KPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が増加している。	Jean SS, Lee WS, Hsueh PR. Nationwide spread of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-2-producing <i>K. pneumoniae</i> sequence type 11 in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2013;46:317-9.
	韓国でもKPC-2産生肺炎桿菌が検出されている。	Yoo JS, Kim HM, Yoo JI, et al., Detection of clonal KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258 in Korea during nationwide surveillance in 2011. J Med Microbiol. 2013;62:1338-42.
⑧国内における CRE の検出状況	日本における 2010 年の調査では、IMP型産生株が多く NDM型やKPC型は極めて稀であることが明らかとなっている	国立感染症研究所 <a href="http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/dr.html?start=4">http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/dr.html?start=4</a>
	2010年にわが国で最初に NDM-1 産生株が分離された。	First case of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1-producing <i>Escherichia coli</i> infection in Japan. Chihara S, Okuzumi K, Yamamoto Y, Oikawa S, Hishinuma A. Clin Infect Dis. 2011;52:153-4.
	日本では 2012 年に海外から帰国した日本人患者から OXA-48 産生肺炎桿菌が初めて分離された。	Nagano N, Endoh Y, Nagano Y, et al., First report of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> in Japan from a patient returned from Southeast Asia. Jpn J Infect Dis. 2013;66:79-81.
	海外から治療目的で来日したアジア系患者より NDM-1 と OXA-181 を同時に産生する肺炎桿菌等が検出された。	国立感染症研究所 IASR 情報 <a href="http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/dr/1729-idsc/iasr-in/3798-kj4022.html">http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/dr/1729-idsc/iasr-in/3798-kj4022.html</a>
⑨CRE の医療環境以外からの分離	NDM-1 を産生する腸内細菌科を含む各種の細菌が、ニューデリー市の市街地のたまり水や水道水から分離される。	Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis. 2011;11:355-62.
	ベトナムで川や町中の漏水、たまり水などを調査した結果、NDM-1 産生株が 2 件の漏水サンプルから検出された。	Isozumi R, Yoshimatsu K, Yamashiro T, et al., bla <sub>NDM-1</sub> -positive <i>Klebsiella pneumoniae</i> from environment, Vietnam. Emerg Infect Dis. 2012;18:1383-5.

資料 Fact Sheet (CRE)

		カルバペネマーゼを産生する大腸菌がペット等からも検出される事態の公衆衛生上の問題点について指摘がされた。	Abraham S, Wong HS, Turnidge J, et al., Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon. J Antimicrob Chemother. 2014 Jan 6. [Epub ahead of print]
		ドイツで犬から OXA-48 を産生する肺炎桿菌や大腸菌が検出された。	Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, et al., Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in dogs. J Antimicrob Chemother. 2013;68:2802-8.
		中国の成都の病院の排水から KPC-2 を産生する <i>Citrobacter freundii</i> や <i>Enterobacter cloacae</i> が検出された。	Zhang X, Lü X, Zong Z. Enterobacteriaceae producing the KPC-2 carbapenemase from hospital sewage. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73:204-6.
		病院等の下水、排水などから KPC-2 産生 CRE が検出される。	Chagas TP, Seki LM, da Silva DM, Asensi MD. Occurrence of KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains in hospital wastewater. J Hosp Infect. 2011;77:281.
			Zhang X, Lü X, Zong Z. Enterobacteriaceae producing the KPC-2 carbapenemase from hospital sewage. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73:204-6.
			Picão RC, Cardoso JP, Campana EH, et al., The route of antimicrobial resistance from the hospital effluent to the environment: focus on the occurrence of KPC-producing <i>Aeromonas</i> spp. and <i>Enterobacteriaceae</i> in sewage. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76:80-5.
d 検査上の問題点	⑩CRE の検査精度	NDM-1 や KPC 産生株でも、通常の薬剤感受性検査で必ずしもカルバペネムに対し「耐性：R」と判定されない場合がある。	Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, et al., Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:1274-8.
		カルバペネマーゼ産生株は、同時に AmpC 型セファロsporinaゼや CTX-M 型 ESBL など複数のβ-ラクタマーゼを産生する株が多く、薬剤感受性試験結果のみでは、識別が困難な場合が多い。	Sekizuka T, Matsui M, Yamane K, et al., Complete sequencing of the <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub> -positive IncA/C plasmid from <i>Escherichia coli</i> ST38 isolate suggests a possible origin from plant pathogens. PLoS One. 2011;6:e25334.
		カルバペネムの分解活性を検出するための modified Hodge test で、偽陽性になったり偽陰性となったりする事がある。	Carvalhoes CG, Picão RC, Nicoletti AG, et al., Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in <i>Klebsiella pneumoniae</i> : be aware of false positive results. J Antimicrob Chemother. 2010;65:249-51. Wang P, Chen S, Guo Y, et al., Occurrence of false positive results for the detection of carbapenemases in carbapenemase-negative <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates. PLoS One. 2011;6(10):e26356.
e 感染制御上の	⑪CRE と感染制御	米国では長期療養型施設からの転院患者で KPC 産生株の分離頻度や保菌率が高く、感染制御上問題となっている。	Prabaker K, Lin MY, McNally M, et al., Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multihospital study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:1193-9. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al., The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2013;57:1246-52.

留意点		KPC 産生肺炎桿菌のアウトブレイクの際に、“bundled intervention”の実施により終息に成功した。	Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, et al., Successful control of an outbreak of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing K. pneumoniae at a long-term acute care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:341-7.
		パキスタンなどの NDM-1 産生株流行地域では、入院患者から高頻度に NDM-1 産生株が検出され、外来患者でも 1 割以上の便検査で NDM-1 産生菌が検出される。	Day KM, Ali S, Mirza IA, Sidjabat HE, et al., Prevalence and molecular characterization of <i>Enterobacteriaceae</i> producing NDM-1 carbapenemase at a military hospital in Pakistan and evaluation of two chromogenic media. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75:187-91. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, et al., Prevalence of faecal carriage of <i>Enterobacteriaceae</i> with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. J Antimicrob Chemother. 2011;66:2288-94.
		薬剤耐性菌の蔓延に対する最も重要な対策は、感染制御、監視、および抗菌薬管理(stewardship)の一層の強化である。	Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. Clin Infect Dis. 2013 May;56(9):1310-8.
		医療従事者が海外旅行で CRE を獲得し感染源になる可能性も考慮する必要がある。	Munier E, Bénét T, Nicolle MC, et al., Health care workers travelling abroad: Investigation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae infection possibly acquired overseas. Am J Infect Control. 2014;42:85-6.
		米国では内視鏡を用いた胆管膵造影を介して NDM-1 産生大腸菌が患者間伝播したため、内視鏡の消毒をガス滅菌に変更することで収束に成功した。	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the Field: New Delhi metallo-β-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography - Illinois, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;62:1051.
		KPC-3 産生肺炎桿菌のアウトブレイクに際し、接触予防策の徹底と消毒薬で病室等の床を消毒する事で、終息に成功した。	Robustillo Rodela A, Díaz-Agero Pérez C, Sanchez Sagrado T, et al., Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. Euro Surveill. 2012;17. pii: 20086.
f 国策としての取り組みと効果	⑫CRE と行政等施策	イスラエルでは国としての CRE の封じ込め策の介入が実施され、救急医療施設で 10 万人あたり月 55.5 例を、年 4.8 に減少させる効果を上げた。	Schwaber MJ, Carmeli Y. An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant <i>Enterobacteriaceae</i> . Clin Infect Dis. 2014 Jan 6. [Epub ahead of print]
		NDM-1 が広がりつつある欧州各国では、NDM-1 対策に関する “National guidance” に従って対応する事が推奨されている。	Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing <i>Enterobacteriaceae</i> : emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010 Nov 18;15(46). pii: 19716.
		欧州 CDC では、2013 年に “TECHNICAL REPORT: Carbapenemase-producing bacteria in Europe” を発表し、対策の強化を促している。	<a href="https://docs.google.com/file/d/0B74FBhCW0aSCYm1QUkFDRjNqQW8/edit?pli=1">https://docs.google.com/file/d/0B74FBhCW0aSCYm1QUkFDRjNqQW8/edit?pli=1</a>
		米国 CDC は、2013 年に、全米の医療現場に対し CRE に対する警告を発出。	<a href="http://www.cdc.gov/vitalsigns/hai/cre/">http://www.cdc.gov/vitalsigns/hai/cre/</a>
		英国 HPA は、“Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> ” を周知、普及させ対策を講じつつある。	<a href="http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&amp;HPAwebStandard/HPAweb_C/1317140378529">http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&amp;HPAwebStandard/HPAweb_C/1317140378529</a> <a href="http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140378646">http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140378646</a>

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

多剤耐性菌対策の現状に関する研究

研究分担者 中澤 靖 （東京慈恵会医科大学感染制御部講師）

研究要旨

我が国において近年は以前問題となった多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクター菌の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、大学病院などで比較的小規模な耐性菌アウトブレイクの報道は散見され、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した。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。

A. 研究目的

我が国における多剤耐性菌対策の現状を把握し、その問題点を調査すると共に、それらに役立つ資料集の作成を行う。また平成 26 年度に我が国の感染対策の現状について研修病院を対象にアンケートを実施するが、アンケートの調査項目として重要な点を整理する。

B. 研究方法

主に既に発表された文献の調査を行った。

倫理面への配慮

資料集の編成作業においては全て公表された文献等を扱う。倫理的審査が必要な情報は扱わない。

C. 研究結果

① アルコール性手指消毒剤消費量と耐性菌管理

病院内には様々な耐性菌が持ち込まれるが、すべての入院患者を監視培養していない状況においてはそれらを拡大させないために日頃からの標準予防策の実施が極めて重要である。感染対策防止加算の施設連携

においてアルコール性消毒薬の使用量の比較が盛り込まれており、以前からそれと耐性菌の発生について報告がある（Pittet D, et, al. Lancet. 2000. Vincent J, et. al. Arch Int Med. 2010）。またこれらの報告ではアルコール性手指消毒剤の使用量が 15～20ml/患者・日に達すると MRSA の発生率がかなり減少することが示されている。このように耐性菌の減少には手指衛生が効果的であるのは明白である。

手指衛生の遵守率の推定または測定にはアルコール性手指消毒剤の消費量の測定が現在我が国では一般的であるが、適切なタイミングを評価できない。労力はかかるが直接観察法による評価も適宜併用すべきである。海外では手指衛生の電子モニタリングシステムを用いた検討もされている

（Vincent C, et al. BMC infectious disease, 2011）。

② 接触予防策の重要性と耐性菌の隔離について

耐性菌の感染対策として手袋やガウン等の接触感染予防策がされる。患者診療後の手袋やガウンに耐性菌は高率に付着するこ

とが示されており、手指衛生に付帯して継続される対策である (Morgan DJ, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010.

Snyder GM, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2008.)。患者の隔離も伝搬防止の方法として行われている。しかし保菌患者の隔離解除基準は個室病床の数など様々な要因を受けるとともに、エビデンスに乏しい極めて難しい問題であり、未だに結論が出ているとは言いがたい。通常は3回培養で陰性であれば隔離解除としているが

(Byers KE, et al. Infect Control Hosp Epidemiol, 2002)、耐性菌が再検出されるという報告もある (Donskey CJ, et al. Infect Control Hosp Epidemiol, 2002)。耐性菌の保菌期間はCREでは平均387日という報告もあり (Zimmerman FS, et al. Am J Infect Control, 2013)、我が国で検出の少ない耐性菌については厳重に管理されるという観点から隔離解除については慎重に考えるべきである。

一方、患者の個室隔離については患者満足度の低下、不安の増強、患者の直接的なケア機会の減少等のデメリットも指摘されていることも、耐性菌に対する感染対策を実施していく上で注意する必要がある (C Abad, et al. J Hosp Infect, 2010)。

### ③ 積極的監視培養と除菌の有用性

オランダのSearch and Destroyをはじめとする入院時の積極的監視培養については、我が国においてはリスクを考慮した部分的な実施がされていることが多い。

そのリスクが高い患者に対しては監視培養の結果を得るまで入院時に先制的隔離

(Preemptive Isolation)を行うという考え方があり、MRSAのコントロールに有効だったという報告がある (Harberth S, et al. Crit Care 2006)。監視培養ではなく遺伝子検査によって迅速に耐性菌保菌の検出をしている報告も散見される (Struelens ML, et al. Crit Care 2006)。

最近ではICUにおいて監視培養を実施せず、すべての患者に対してMRSAのコントロールに除菌的処置をした方が効果的であっ

たという文献 (Huang SS, et al. N Engl J Med. 2013)がある一方、保菌者を検索せずすべてのICU患者に対して接触予防策を実施しても十分な効果が得られなかった等の報告がある (Harris AD, JAMA. 2013)。

確かに通常の診療上必要な検査のみでは見逃され、積極的な監視培養によって検出される保菌者も相当数あると思われるが

(Safader N, et al. Arch intern Med, 2002)。しかし先制的隔離や積極的監視培養等先駆的な取り組みの前に、まずは標準予防策の徹底と判明した保菌者の的確な管理が高い遵守率で実施されることが必要である。海外での積極的な監視培養によって保菌者を早期に特定しそれに引き続いて行われる除菌と接触予防策を実施する効果のエビデンスについてよく整理し、我が国の施設の事情も考慮した対策の設定が求められる。

### ④ 環境要因とその制御について

近年、耐性菌のリザーバーとしての病院環境が注目されている。前に入室していた患者が耐性菌を保菌していると、次の入室患者が耐性菌を獲得するリスクが高まることが報告されている (Susan S, et al. Arch Intern Med, 2006)。最近では環境表面で長期に生存するため (Kramer A, et al. BMC infect Dis, 2006)、環境整備が耐性菌コントロールに重要であると言われている。アメリカを中心にして病室内の紫外線照射や過酸化水素噴霧によって環境の耐性菌をコントロールした文献 (Falagas ME et, al. J Hosp Infect. 2011)や、抗菌活性を用いた素材を病院環境に取り入れる試みもされている。耐性菌患者が発生した病室においてどのような環境整備が適切であるのか、耐性菌患者の退室した病室の清掃などにも着目し調査を進める必要がある。

### ⑤ 耐性菌発生に及ぼす抗菌薬使用

抗菌薬の使用量も耐性菌発生に関与すると言われている (Siegel JD, et al. Am J Infect Control, 2007)。Antibiotic Stewardship、すなわち抗菌薬管理がすべて



の医療施設において実施される必要がある。その具体的方法はガイドライン作成や許可制などのFront-end-approachと使用後の抗菌薬ラウンドによるフィードバックを中心としたBack-end-approachに分けられて考えられる (MacDougall C, et al. Clinical Microb Rev, 2005)。我が国において耐性菌コントロールのために適切な抗菌薬管理のあり方について検討する必要がある。

#### ⑥感染対策のモチベーションを高める方策について

慈恵医大附属病院では以前より患者安全を高めるためにアメリカで普及している Team STEPPS を導入し、平成 25 年度はその要素である相互支援を感染対策に応用する取り組みを開始している。今回組織安全文化の醸成やそれを応用した取り組みが感染対策に有用であるかの文献調査も行った。

全米の ICU で CUSP (Comprehensive Unit-Based Safety Program) を実施して CRBSI が著明に減少したという報告がある (Pronovost P, et al. New Eng J Med, 2006. Berenholtz SM, et al. Infect Cont Hosp Epidemiol, 2014)。これは CRBSI を減少させるために、チェックリストを作成したりポリシーを策定するだけでなく、医療安全についてトレーニングしたり、事例を通じてチームの瑕疵を明確化することで、医療安全の風土を高め、現場を効率的に改善していく考え方である。CUSP においては病棟毎にコアチームを結成し、改善を焦点を絞り集中して実施する。

この CUSP の基本的考え方に Team STEPPS が応用されている。つまり患者擁護を第一に考え、危険なことに對して誰もが気づき主張できる環境を整えたうえで、ツールを使ってスタッフの相互支援、状況モニタリング、リーダーシップ、コミュニケーションを高めることである。それらが浸透していれば現場の感染対策のモチベーションも高められる可能性がある。調査した範囲でこの方面での我が国の取り組みは今までなかった。

#### D. 考察

アルコール性手指消毒剤使用量の増加に伴い院内での MRSA 新規検出患者が減少することは、MRSA をはじめとする多剤耐性菌のコントロールの基本として手指衛生がいかに重要かを示している。以前より耐性菌の感染対策にはその他に接触予防策、環境整備、抗菌薬の適正使用などが重要であると言われており、現在でもそれは変わらない。各施設の多剤耐性菌対策を把握するためには、まずはこれら基本的な感染対策のパラメータを調査する必要がある。

また手指衛生など感染対策の教育は実地的な教育手法も今後求められると思われる。特に手指衛生のタイミングを重視した WHO の提唱する「5 moments of Hand hygiene」のような明快な方法の提示は、現場教育に積極的に取り入れられるべきである。

これら基本的な対策以外に、今回の文献的調査において積極的監視培養、選択的除菌および耐性菌制御と環境要因との関連性等について新しいエビデンスが明らかにされつつある。今後このような新しい知見についても注目する必要があると思われる。

感染対策においては行政の関与も重要である。最近、院内感染対策中央会議において対策の基本的基準が示されたことなど、各施設の感染対策に大きな影響を与えていると考えられる。更に我が国においては平成 24 年度から感染対策に対して診療報酬改定によって感染対策防止加算が大幅に充実した。これらが各病院の感染対策にどのような影響を及ぼしているかも検証される必要がある。

今回の研究では多剤耐性菌対策に注目しているが、それらを含めた全般的な感染対策の現場では、具体的な感染対策の手法以外に、対策が現場で徹底されないことに苦慮していることが多い。すなわち医療施設において感染対策のモチベーションをいかに高めていくかという点に注目して検討することも重要であると思われる。東京慈恵医科医科大学附属病院では感染対策のモチベーションを高めるために病棟毎のチームワークを活用する取り組みを始めている。

これらは患者安全文化の醸成に起因するものであり、我が国においても検討するに値するものと思われる。今後、海外での状況を含めて調査される必要がある。

また耐性菌感染症の発症は医療関連感染と密接な関連を持つ。JANIS の院内感染のサーベイランス ICU 部門の結果を見ると VAP(人工呼吸器関連肺炎)や CRBSI(中心静脈カテーテル関連血流感染)の原因菌には耐性化しやすいブドウ球菌や各種グラム陰性菌の関与が多い。これらを考えると医療関連感染を防ぐ取り組みが耐性菌感染症の発生を防ぐことにつながると考えられ、個々の医療関連感染に対する予防策の徹底も重要になると思われ、今後調査を追加する。

#### E. 結論

多剤耐性菌対策においても標準予防策など基本的感染対策が重要であることが示唆された。一方、新たな知見も発表されており注目に値する。来年度 1000 以上の研修指定病院施設を対象に感染対策のアンケートを実施し、その結果を踏まえた上で有用な資料集を作成する。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
検討中である。

2. 学会発表  
検討中である。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものはなし。

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

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

研究分担者 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部  
研究協力者 鈴木里和 国立感染症研究所 細菌第二部

研究要旨 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、医療法やその多くを所管する厚生労働省医政局指導課が担当している。医療法は医療安全をおびやかす院内感染という事象に主眼を置いており、特定の病原体を制御するという概念は少ない。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る。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く、院内感染で問題となる薬剤耐性菌を感染症法上の対象病原体に指定した場合には様々な齟齬が生じる。しかし、地方衛生研究所における病原体の検査の体制整備には、制度上、感染症法にもとづく感染症発生動向調査の対象疾患となることが重要である。地方衛生研究所における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思われる。

A. 研究目的

薬剤耐性菌や *Clostridium difficile* などの病原体による院内感染事例が発生した場合、原因病原体の検査を地方衛生研究所で行う際、どのような法的な根拠に基づくべきかについては従来議論の残るところであった。しかし、平成 23 年 6 月 17 日付け医政局指導課課長通知において、院内感染が疑われた場合保健所に報告することや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。この課長通知発出以降、薬剤耐性菌などの院内感染起因微生物の検査体制構築の必要性は各地方衛生研究所において認識されつつあるものの、現状では依然として個々の研究所や職員の自発的な取り組みへの依存が大きく、体系化された検査体

制の構築には至っていない。本研究では、国や自治体における院内感染事例への対応や院内感染起因微生物の検査体制の構築においてどのような要因が障壁となっているのかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

院内感染に関する法的根拠（法令、通知、事務連絡）および厚生労働省の事業等についてその背景および経緯について調査し、行政的な枠組みの現状を整理した。また、その枠組みが地方衛生研究所の病原体検査の現場においてどのように影響しているのかについて、地方感染症情報センターや細菌検査担当者への聞き取り調査を行った。一方、国の検査体制の現状として、国立感染症研究所細菌第二部において過去に実施した院内感染や薬剤耐性菌に関する行政検

査の内容の整理を行った。

### 倫理面への配慮

該当せず

## C. 研究結果

### I. 院内感染に関する法令および行政的枠組み成立の背景

#### 1. 院内感染対策の行政的取り組みの経緯

古典的には院内感染や医療関連感染は、19世紀 Semmelweis による手指衛生の概念や医療器具の滅菌や消毒薬の開発などにみられるように外科的医療を中心とした医療行為や器具、環境の衛生管理という位置付けであった。昭和 23 (1948) 年に公布・施行された医療法においても「第二〇条 病院、診療所又は助産所は、清潔を保持するものとし、その構造設備は、衛生上、防火上および保安上安全と認められるようなものでなければならない。」とされ、立入検査について同も第二五条で定めており現在も実施されている。医療法が制定された昭和 23 年当時にも医療関連感染は存在したと思われるが、その対策として認識されていたのは、基本的な衛生の保持であり、現在のような薬剤耐性菌などの病原体の医療機関内伝播阻止という概念はなかったと思われる。

1980 年代、日本の医療機関に MRSA が急速に蔓延し、それに伴う院内感染事例がメディア等にも取り上げられた。これにより、これまでの医療器具の滅菌・消毒といった衛生の保持だけではなく、病原体の施設内伝播阻止といった現在の院内感染対策の概念とその必要性が医療関係者において認識され始めた。英国や米国では、すでに 1970 年代より院内感染は社会問題となっており、1980 年にはそれぞれの専門学会が設立されていた。日本でも 1985 年に日本環境感染学会が設立されている。

この頃より、院内感染対策に関連した通知が発出されているが、まとまったものとしては「医療施設における院内感染の防止について」平成 3 (1991) 年 6 月 26 日付指発第 46 号健康政策局指導課長通知 (平成 17 年医政指発第 0201004 号により廃止)、や「院内感染対策への積極的な取り組みにつ

いて」平成 5 (1993) 年 1 月 21 日健政発第 47 号健康政策局長通知、などがある。また、日本感染症学会への委託事業として平成 5 (1993) 年からは「院内感染対策講習会」が、平成 6 年 (1994) 年からは院内感染対策相談窓口事業が開始された。

一方、1990 年代末には医療事故という観点からも医療安全が注目されるようになった。平成 13 (2001) 年 5 月に医療安全対策検討会議が発足、平成 14 (2002) 年 4 月に「医療安全推進総合対策」が策定された。しかし、この時の報告書で院内感染については「なお、院内感染対策については、医療安全対策上の重要な課題であるが、別途専門的に検討されることから、今回の検討対象とはしなかった」とされていた。

院内感染対策については、平成 14 (2002) 年に設置された「院内感染対策有識者会議」により平成 15 (2003) 年 9 月 18 日に「今後の院内感染対策のあり方について」がまとめられ、平成 15 年 11 月 5 日公布、平成 16 (2004) 年 1 月 1 日施行の医療法施行規則の一部を改正する省令 (平成 15 年厚生労働省令第 169 号) において特定機能病院、第一種感染症指定医療機関においては院内感染対策を行う部門の業務に関する企画立案、職員の院内感染対策に関する意識の向上や指導等を行う専任の院内感染対策担当者の配置を義務付ける等、法令面での整備がすすめられた。

さらに翌平成 17 (2005) 年 2 月 1 日医政指発第 0201004 号医政局指導課長通知として、科学的根拠に基づいた院内感染防止に関する留意事項が取りまとめられた。この通知には、院内感染対策マニュアルの整備、標準予防策と感染経路別予防策、手洗いにおけるアルコール製剤等による擦式消毒の併用、職業感染防止、環境整備の重要性、手術前手洗いにおける滅菌水を使用する必要性の否定、などが留意事項として記載されており、1980 年代以前に実施されていた院内感染対策から現在の院内感染対策への切り替えを推進したものと考えられる。

この間、新たな事業として平成 12 (2000) 年には薬剤耐性菌感染症発生動向調査

(現・院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業)、平成16(2004)年には中小病院との支援体制構築を目的とした院内感染地域支援ネットワーク事業が開始されている。

医療安全対策とその枠組みでの院内感染対策の法的整備は平成19年の医療法改正によりさらに進み、平成19年4月からは医療法第6条の10に基づき、安全管理や院内感染対策のための体制整備が全ての医療機関に義務づけられることとなった。ただしこの医療法の改正は保健所等の自治体の責務については記載がなく、むしろ各医療機関の院内感染対策へのより積極的な取り組みを狙ったものと思われる。

その後、大学病院での多剤耐性アシネトバクターによる院内感染事例が相次ぎ、特に平成22(2010)年による大規模な院内感染事例が発生した際、病院側が保健所に事例を報告していなかったことが議題にあがり、かねてより問題視されていた院内感染事例発生時の保健所への報告基準についての結論付けが必要とされた。この事例発生は、偶然、国内発のNDM型カルバペネマーゼ産生菌の分離報告と同時期であったため、薬剤耐性菌に社会的な注目を集めることとなった。

平成22(2010)年12月21日第10回院内感染対策中央会議が開催され院内感染対策中央会議提言が提出された。この提言を受け、平成23年6月17日医政局指導課課長通知が発出された。この通知では院内感染が疑われた場合保健所に報告することや地方自治体は院内感染対策のためのネットワークを整備し、積極的に支援すること、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といったことが明記されており、これまで比較的曖昧であった保健所への報告義務や地方衛生研究所の役割が明確化され、院内感染対策に行政がより積極的に関与することの法令上の根拠とされている。

## II. 地方衛生研究所における病原体検査の枠組み

地方衛生研究所が実施する病原体検査

の枠組みは大きく2つ存在する。1つは感染症発生動向調査とそれに関連した病原体サーベイランス、もう一つは食中毒集団発生時などの検査結果、ヒト以外の環境・食品・動物の検査結果などである(図1)。

感染症発生動向調査とそれに関連した病原体サーベイランスは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」、いわゆる感染症法に基づいており、詳細については感染症発生動向調査事業実施要綱に記載がある。全数報告疾患(一～四類、新型インフルエンザ等感染症および指定感染症の他、五類全数疾患の一部)に関しては保健所が医師に病原体サーベイランスのための検体また病原体の提出を求めることができることとされている。定点把握対象の五類感染症は全数把握疾患とは異なり、病原体定点が原則として患者定点から選定されており、検体が地方衛生研究所に送付されることとなっている。バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)感染症とバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症は五類全数疾患として病原体サーベイランスの対象となっているが、定点把握疾患のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症、薬剤耐性緑膿菌(MDRP)感染症、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)感染症、薬剤耐性アシネトバクター(MDRA)はいずれも病原体サーベイランスの対象ではない。集団発生時の検査については、食中毒集団発生等、患者由来のみならず食品、環境由来株などの検査を実施することとされている。

地方衛生研究所の現場においてこれらの病原体検査がどのように実施されているかについて、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った。病原体サーベイランスのための病原体定点については、医師会等に依頼して定点病院を選定してもらっていた。検体については年間の採取検体数をあらかじめ定めた上で医療機関に依頼をしているが、採取率は目標の約半数程度となっていた。また、サンプリング方法は医師に一任しているため、流行期に集中して検体が採取され同一クラスターの病原体に偏ってしまうこ

とが危惧されていた。また、採取率が高い医療機関に対して追加の検体採取を依頼することで所管内の目標検体数に近づける等の工夫もなされていた。

細菌検査部門が実施している検査としては上記の定点にもとづく病原体サーベイランスのほか、感染症発生動向調査の対象疾患で、診断のための病原体検査が一般の医療機関では困難なものや環境検査が有用なもの（例 レジオネラ）、通知などにより菌株を収集し感染研に送ることが指定されている病原体（赤痢、コレラ、チフス、パラチフス、腸管出血性大腸菌）などがあつた。これらの病原体のように感染症発生動向調査や通知等の法的根拠が明確な病原体であれば保健所の担当者が病院に検体を受け取り、地方衛生研究所に搬入し必要な検査を実施するという経路が確立していた。

薬剤耐性菌等の院内感染関連病原体について、医療機関との共同研究といった枠組みで CA-MRSA の POT 法による解析、鶏肉からの ESBL/AmpC 産生菌分離等の検査は実施されていた。また、感染症発生動向調査の対象疾患である VRE 疑い株についてはバンコマイシン耐性遺伝子の検査を保健所からの依頼で実施した実績があつた。一方、院内感染事例については、過去に管内の医療機関から *Clostridium difficile* の院内感染に関する相談が保健所に寄せられることがあるが、検査を実施する法的根拠が不明確なこと、そのため解析を実施するための予算根拠が無いこと、さらに保健所も関与に対して積極的ではない等の理由により、体制が十分には整備されていないとのことであつた。ただし、1990 年代より院内感染対策に積極的な自治体（都道府県・政令指定都市）の地方衛生研究所では、法的根拠にとらわれず調査研究という枠組みで積極的に医療機関から薬剤耐性菌等の病原体を受け入れているとのことであつた。

感染症発生動向調査の特に全数疾患に指定されている感染症の原因病原体は、医療機関から届け出に必要な検査の依頼を受けることもあるため、業務として地方衛生研究所でその検査体制が整備されやすい。さ

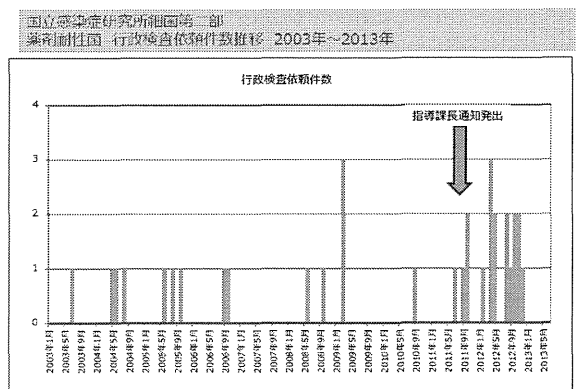
らにそれらをバックアップするためのレファレンスセンター制度も存在する。一方、指定されていない場合、その根拠がとぼしく、調査研究という枠組みで個々の担当職員個人の取り組みとなる可能性が高いと考えられた。

### III. 国立感染症研究所における薬剤耐性菌の行政検査

1. 検査体制と実績 国立感染症研究所は地方衛生研究所や保健所等からの依頼にもとづく「行政検査」を実施している。検査は都道府県知事、政令市長、特別区長から国立感染症研究所長への依頼となっていたが、平成 19 年より地方衛生研究所の所長または当該検査を所轄する部局以上のもの、保健所長からの依頼も可能となっている（平成 19 年 11 月 26 日付け健感発 1126002 号）。検査に関する自治体の費用負担はなく、感染研の予算内に「行政検査費」が組み込まれている。

細菌第二部では、2000 年頃より医療機関や行政機関から依頼による薬剤耐性菌解析を実施してきた。薬剤耐性菌解析費用の予算根拠としては、前述の行政検査のほか、薬剤耐性菌事業費および厚生労働省科学研究費補助金を充当してきた。これらの事業費や研究費は概して結核感染症課の枠組みにより支給されていた。比較的定型的な解析については行政検査費および薬剤耐性菌事業費を用い依頼元には報告書を送付し、より専門性の高い研究解析を必要とする場合は研究費を充当し、依頼元に報告するとともに学会・論文等で公表している。

下図 2 に、2003 年～2013 年に細菌第二部で実施した行政検査の月別件数を示す。



2010年頃までは年に2,3件程度であったが、2011年6月以降急増し、ほぼ毎月1,2件の行政検査の依頼を受けている。これは平成23(2011)年6月17日付けの医政局指導課長通知の影響が大きいと思われる。

各年の依頼検査の内容(菌種および依頼項目)を見ると、2000年代前半は腸球菌と緑膿菌の依頼が多く、これらバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)や多剤耐性緑膿菌(MDRP)の集団発生事例に伴う依頼検査がほとんどであった。2000年代後半からはアシネトバクター属の検査依頼が増加してきており、これは多剤耐性アシネトバクターの院内感染事例に伴うものが多かった。2011年に以降は腸内細菌科の依頼検査が急増しているが、これは2010年のNDM型メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の世界的な拡散に端を発し、平成23(2011)年結核感染症課事務連絡に「詳しい解析を必要とする場合は国立感染症研究所に相談することができる」と記載されていたためと考えられる。

検査項目として最も多かったのは、薬剤耐性遺伝子解析とパルスフィールド電気泳動法によるタイピング解析両方を実施したものであり、これは薬剤耐性菌による院内感染事例由来株の解析依頼が多かったためと思われた。

## 2. 地方衛生研究所 研修希望

平成25年度に5つの地方衛生研究所を対象に院内感染起因微生物に関する実習を細菌第二部で実施した。その際、研修希望菌種、研究希望項目についての調査を行ったところ菌種としては*C. difficile*、腸内細菌科、アシネトバクター、腸球菌(VRE)、緑膿菌(MDRP)の順に多く、検査項目として*C. difficile*については糞便検体からの培養方法、EIAキットおよびPCRによる毒素または毒素遺伝子検出、タイピング方法、薬剤耐性菌については、ディスク法による確認試験、PCRによる耐性遺伝子の検出PFGEタイピング解析、耐性遺伝子のシーケンス解析が挙げられた。

### D. 考察

平成22(2010)年の多剤耐性アシネトバクターによる院内感染事例の発生をうけて、

薬剤耐性アシネトバクターが感染症発生動向調査の定点把握疾患に指定された。このとき、今後も次々と新たなものが出現することが予測される薬剤耐性菌をその都度感染症法に含めることに関しては否定的な意見も出されていた。

一方、薬剤耐性菌などによる院内感染を個々の医療機関のみの問題とするのではなく、地域の問題として取り組むべきであることは2000年代前半より指摘されていた。平成16(2004)年に開始された院内感染地域支援ネットワーク事業はその先鞭となるものであった。地域的な取り組みとなった場合には保健所や地方衛生研究所にその取り組みを支援する責務が課せられる事は理解に難しくない。

保健所や地方衛生研究所等の行政機関が業務と取り組む上ではその行政的、すなわち法令に基づく根拠が必要となる。さらに、検査を実施するためには人員やその研修費用、機器や試薬の整備などに必要な予算が必要となるが、これにも各自治体が予算を確保するためには法的な根拠が必要となる。

現在、地方衛生研究所が病原微生物の検査を実施するに当たってもっとも体制が整備されているのは感染症発生動向調査に伴う病原体サーベイランス事業である。一方、「集団発生の原因病原体の検査」については法的根拠がやや脆弱である。この観点からすると、現行の法体系ではたとえ五月雨式に様々な耐性菌を追加する事になったとしても、感染症法の対象疾患にその都度あらたな薬剤耐性菌感染症を追加していくことが、地方衛生研究所においてそれらの薬剤耐性菌解析機能を強化する上で最も有効な方策と考えられる。

昭和20年代は最低限の医療を供給することが重要だった頃にくらべ、社会は豊かになり、医学の進歩によりかつて猖獗を極めた「伝染病」が減少するなど疾病構造が変化していく中で、人々は医療に質の高さを求めるようになった。院内感染や医療安全対策はその社会の変化に伴ってここ2,30年の間に注目されはじめ必要とされはじめた分野である。院内感染が社会的に耳目

を集め始めたのが1980年代とすると、医療法がその概念を取り入れて改正をしたのが2004年、2009年であり、20年近く経過している。1897年に指定された伝染病予防法が、感染症法として生まれ変わったのは1999年である。個々の社会的な問題が認識され、事例が集積され、対応や対策についての議論や意見が成熟していく過程で整備されていくものと思われる。

薬剤耐性菌は21世紀の健康問題で有り、いまだその対策については相異なる様々な議論がなされている。しかし、臨床現場では対策が必要な問題は日々発生しており、臨床から行政まで現場の担当者が柔軟に対応していくなかで、対策のあり方についてのコンセンサスが形成されていくことを期待したい。

#### E. 結論

院内感染（医療関連感染）は「医療の安全を脅かす感染（症）」である。我が国の行政的な枠組みでは、厚生労働省の部局でいえば医療安全は医政局指導課で、感染症は健康局結核感染症課の所掌である。また、医療安全は医療法が、感染症は感染症法がその法的な根拠となる。このように院内感染は異なる部局や法令が関与していることが法的枠組み整備の障壁となっていると考えられるが、これは、日本だけではなく、米国や英国、世界保健機構等においても同様である。保健所や地方衛生研究所が保健行政機関である以上、検査体制の整備において行政的な枠組みの整備が必要である。感染症対策の行政的な立ち位置は市中感染症を礎に発展してきた。長い歴史的経緯をもつ市中感染症対策にくらべ院内感染対策は比較的近年に注目され発展してきた分野であり、それに法的、行政的な枠組みが追いついていないのは致し方ないであろう。

一方、薬剤耐性菌の蔓延は国内もふくめ世界的に着実に進行しており、その対策は喫緊の課題である。また薬剤耐性菌蔓延の分子疫学的な背景は複雑さを増しており、遺伝子的な検査の必要性は高まる一方である。検査技術の普及、維持、改善には担当者の研修と習熟が必要であり一朝一夕でな

されるものではない。行政的な枠組みの矛盾を抱えた現状においても、個々の事例に対しての柔軟な対応を行い経験や知見を蓄積、するとともに、関係機関との議論を地道に積み上げることで将来、行政的な枠組みの整備に寄与していくことが必要と考えられた。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

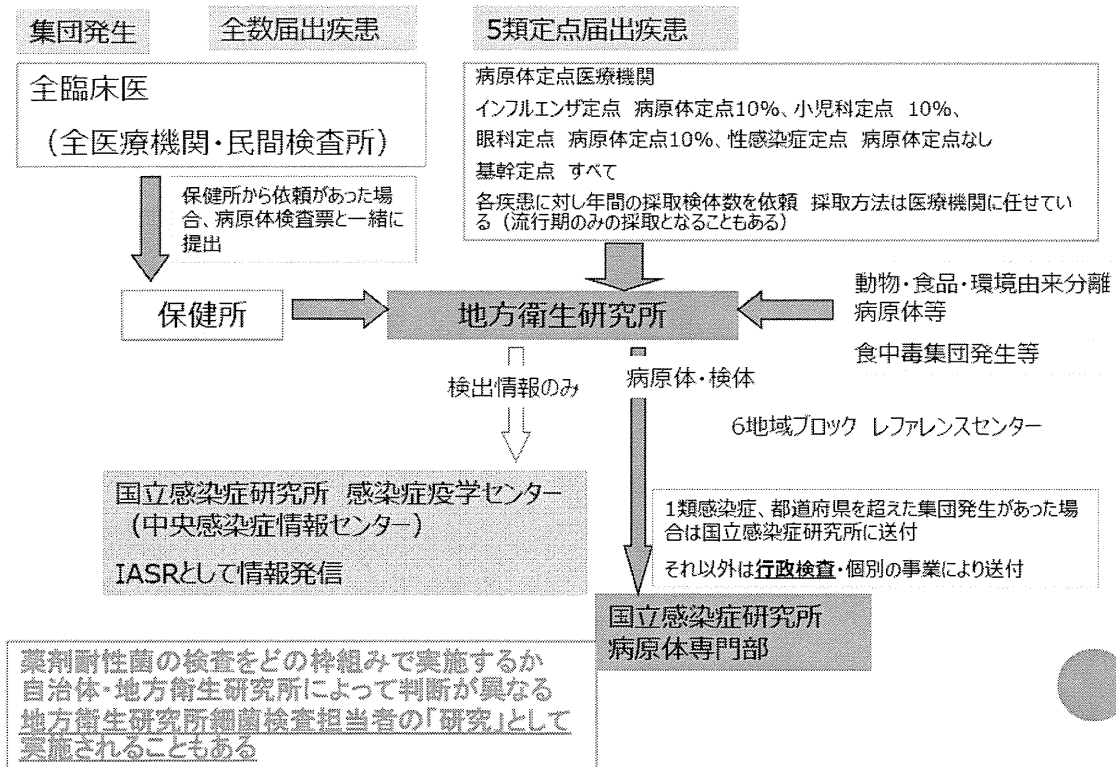
#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



図 1

病原体サーベイランスの体制  
感染症発生動向調査事業実施要綱より



IASR Vol31 No.3 p.69-72より抜粋改編

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)  
分担研究報告書 (平成 25 年度)  
「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」

研究分担者	藤本 修平	東海大学医学部基礎医学系生体防御学
研究協力者	村上 啓雄	岐阜大学医学部附属病院生体支援センター 地域医療医学センター
	渡邊 珠代	岐阜大学医学部附属病院生体支援センター
	田辺 正樹	三重大学医学部附属病院
	石黒 信久	北海道大学病院 感染制御部

## 研究要旨

診療報酬加算に係る感染対策の地域連携の事務作業を軽減し、より有用な連携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い、地域連携の基本部分の標準化とその効率化によって、地域連携で行われる感染対策水準の向上を促すことを目的に研究を行った。高水準の地域連携が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整理し、それに対して、感染対策の専門家の意見を聴取し、改良を加えた。得られた要件を元に、システムの基本設計を行った。要件を整理する中で、収集、集計する内容は、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がほとんどであること、さらに、JANIS 検査部門のデータから生成できる項目が含まれることが分かった。概要設計の中で、加算 1-2、1-1 の連携、さらに、県レベルでの連携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 連携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。

### A. 研究目的

感染対策の地域連携の重要性は以前から議論されてきたが、平成 24 年 3 月の厚生労働省課長通知により保険点数加算が行われる様になり、多くの医療機関が参加する様になった。加算

1 および 2 に対して、ある程度具体的な実施内容が示されているが、実施内容は施設ごとに異なり、また、実施に際しては特に加算 1 の施設の負担が大きい。

一方、診療報酬加算に係る感染対策

の地域連携には平成 24 年 10 月 24 日現在で、全病院の約 40%が加算 1 または 2 に届け出をしている。400 床以上の病院においては、70%が届け出を出しており、400～499 床では届け出の 75%、500 床以上では 87%が加算 1 であった。

加算 1 または 2 の届け出施設の当該制度への評価はおおむね良好であるが、連携のために相互比較をする場合、資料の作成に伴う負担が大きいという意見が多く聞かれる。

本研究では加算 1、加算 2 それぞれの施設の負担を軽減しながら、感染対策の評価、相互連携に有用なデータを容易に、そしてわかりやすい様式で提供するためのシステムの構築を前提とした研究を行った。

## B. 研究方法

### ● 倫理面への配慮

本研究は、主に、ソフトウェア、システムの概念の確立、仕様の策定、基本設計をおこなうもので直接、患者、患者等の個人情報扱うものではない。研究期間中に行う調査、実験的試行においても、患者、患者等の個人情報を扱うことはない。また、病院の感染対策に関する情報を扱う場合も、病院名などの匿名化を図り、特定の病院、団体、個人の不利益、または、利益に結びつくことがない様に十分に配慮する。

### ● ソフトウェア・システムの要件調査

全県の医療機関を、系統的に加算 1、および加算 2 に位置づけて、全県をまとめた地域連携のネットワークを構築している岐阜県をモデルとした。

岐阜大学を中心とするグループが

行っている地域連携に係る調査、情報還元の資料の提供を受けてこれを調査した。

本研究班の班会議、および、コアメンバーに対して、要件（案）を開示して意見を求めた。意見にもとづいて、基本要件をまとめた。

### ● システムの基本設計/調整

システムの基本要件を元にシステム開発会社と基本設計について数回の調整を行い、素案と見積もりを作成した。

### ● システムの基本設計確定/概要設計/費用概算見積もり作成

加算 1-2 レベル、加算 1-1 レベル、地域・県レベルのデータ収集還元を行い、院内感染対策の実施状況、成果（outcome）に関する全国統計も可能にするシステムとして、システム会社と要件の調整を行い、概要設計、費用概算を得た。

## C. 研究結果

岐阜大学からのヒアリング、資料提供を元に作成した要件を開示して、班会議、コアメンバーによる討議を行って、第 1 案となる要件をまとめた（図 1）。

入力集計項目には、ICT 活動の状況、手指衛生の実施状況を反映する手指消毒用アルコールの使用量などの院内感染対策に対する取り組み・実施状況に関する指標と、デバイス関連感染症数、耐性検出率など院内感染対策の成果（outcome）に関する指標が含まれていた。

さらに、入力項目の一部は、JANIS 検査部門のデータから算出できるも

のであった (図2)。

これらの要件を満たすシステムの基本設計について調整を行った。

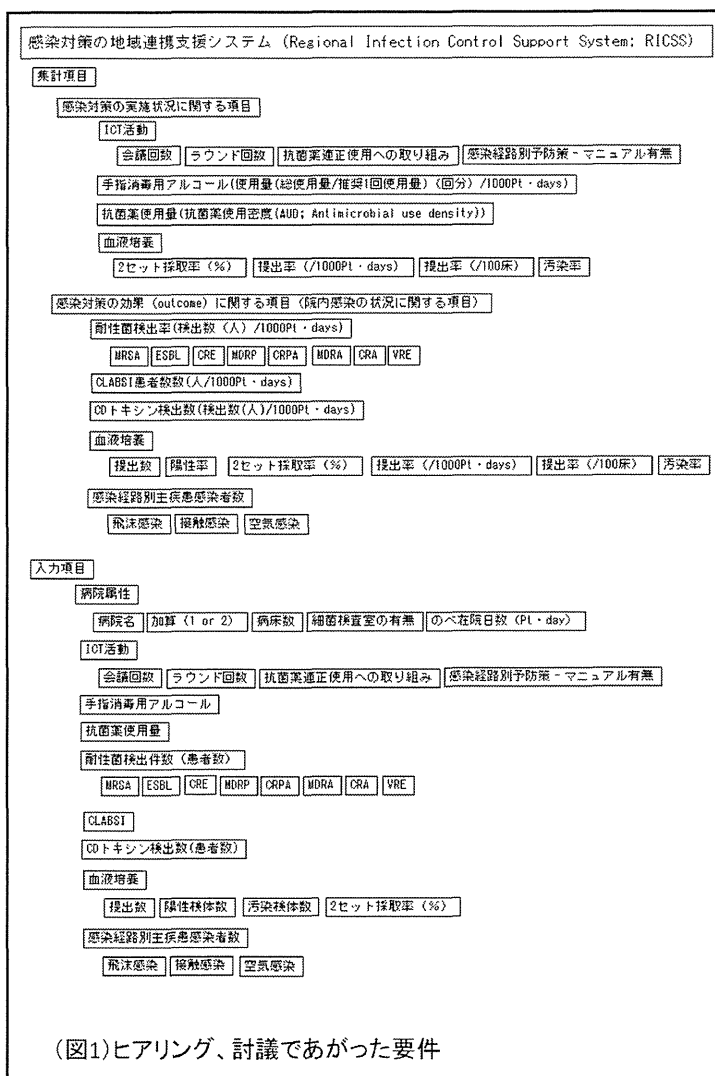
岐阜県の例では加算 1-2、1-1 レベルの上にさらに県単位でとりまとめをする体制があり、この部分まで含めてシステムを構築すると、ハードウェアを含めて2,000万円以上になる可能性が示された。

この時点で、病院を管理するシステムを体系的に構築すれば、同じ仕組みをその上に積み重ね、全国レベルでの集計も可能になることに気づいた (図3)。

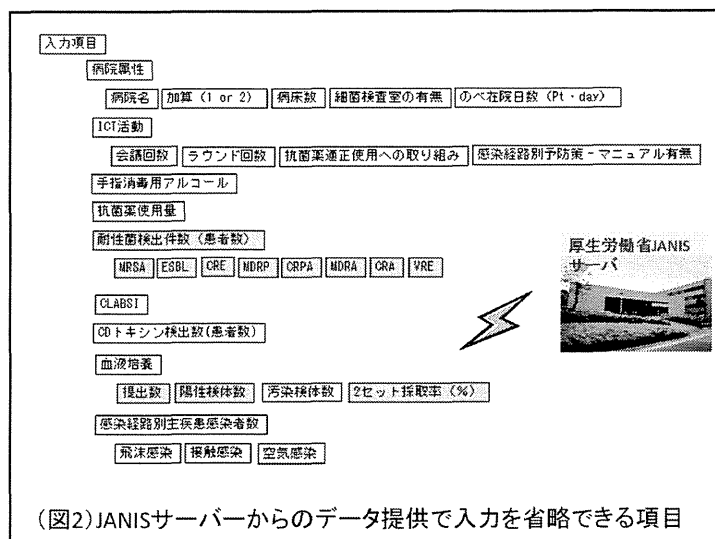
感染対策への取り組み、実施状況とその成果は JANIS では集めることの出来ない情報であり、データ入力の手間は1-2間での連繋に必要なデータ入力とまったく変わらず、全国データを得ることで、さらに、感染対策の標準化が図れるのであれば非常に効率的と考えた。

全国レベルでの集計を念頭に置いたシステムの開発を考慮して、基本設計、概要設計、概算見積もりを行った (別添資料1~3)。

システムは、加算 1,2 の施設が web 画面上で病院基本情報の入力 (初回と、変更時)、データの入力、画面上での集計結果の確認、帳票の印刷を行える様に設計した。



(図1)ヒアリング、討議で上がった要件



(図2) JANISサーバーからのデータ提供で入力を省略できる項目