

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%とされている。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。

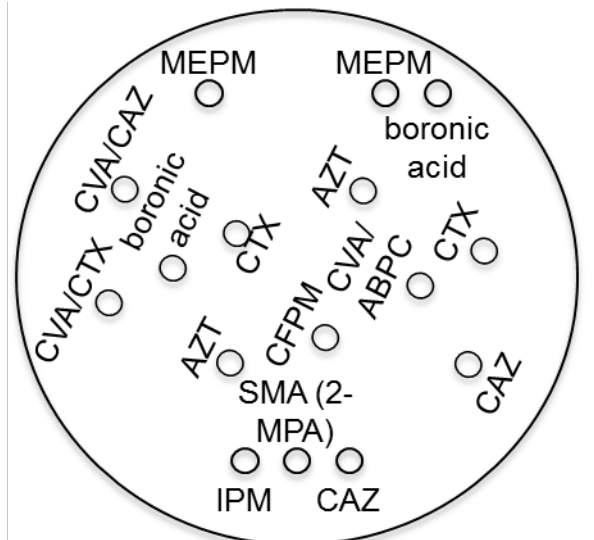


図 1 . MDST 法のディスク配置

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。

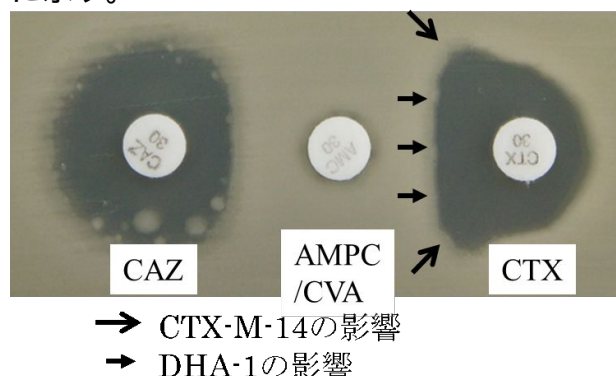
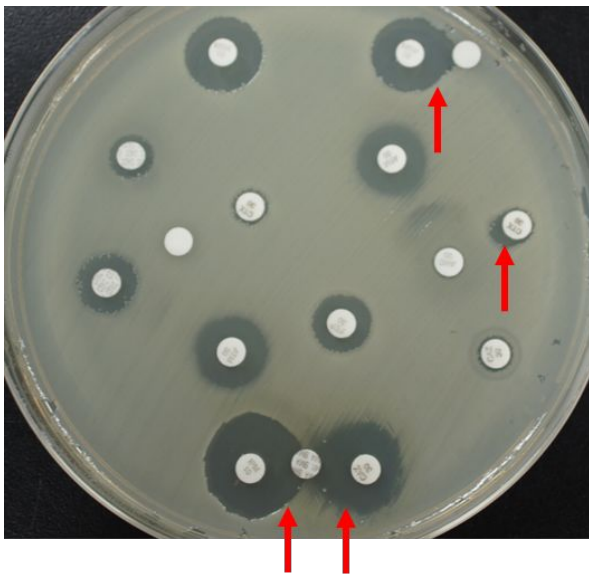


図 2. DHA-1 型 β -ラクタマーゼ産生 *K. pneumoniae* の表現型



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

文献	Situation	クロルヘキシジン浴	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フィームの提示	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	Duodenoscopyの再見直し	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部屋への移動禁止	
Infect Control Hosp Epidemiol. 30: 447-452, 2009	300-bed university hospital		○						○		○	○		○	○								
Infect Control Hosp Epidemiol. 31: 1074-1077, 2010	40-bed SICU at a public teaching hospital	○	○		○	○	○		○	○													
Infect Control Hosp Epidemiol. 31: 341-347, 2010	2-floor 70-bed LTACH	○	○		○	○			○	○													
Euro Surveill 15(48): pii=19734, 2010	7 hospitals in a suburb south of Paris		○			○	○													○	○	○	
Infect Control Hosp Epidemiol. 31: 476-484, 2010	328-bed tertiary care teaching hospital		○			○					○	○											
Infect Control Hosp Epidemiol. 32: 673-678, 2011	775-bed university medical center		○	○		○	○	○			○	○											
J Clin Microbiol. 49: 3986-3989, 2011	12-bed ICU at a 500-bed acute care hosp					○	○		○	○	○	○		○									
Am J Infect Control 39: 671-677, 2011	535-bed secondary regional hospital, 230-bed rehabilitation and LTCH		○			○	○ dedicated nurse		○	○	○								○	○			
Clin Infect Dis. 57: 1598-1599, 2013	NIH clinical center	○	○		○	○	○		○	○	○	○				○	○						
NDM-1型																							
Borgia S et al. CID 55(11): e109-117, 2012	a 500-bed tertiary care community health center		○		○	○			○				○										

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部屋への移動禁止	Duodenoscopyの再見直し	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): pii=19734, 2010	7 hospitals in a suburb south of Paris	KPC-2	○	○	○	○	○	○	○		
Koo VSW et al. BJUI 2012 doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11556.x	Princess Royal Hospital in UK	NDM-1								○	
MMWR 62: 1051, 2014	northeastern Illinois	NDM-1									○