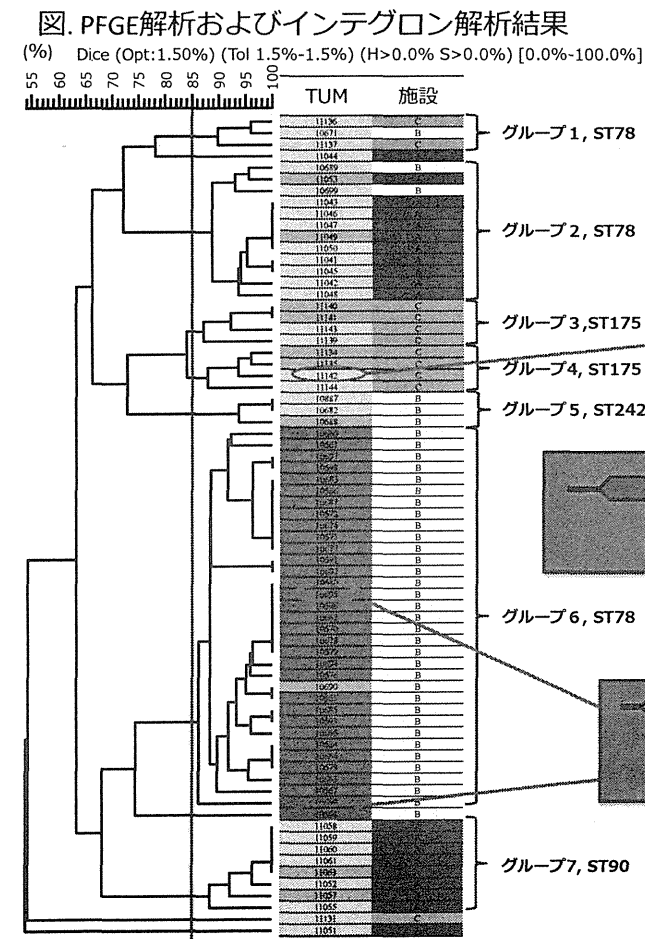


表 2. 供試菌株が有するβ-ラクタマーゼ遺伝子

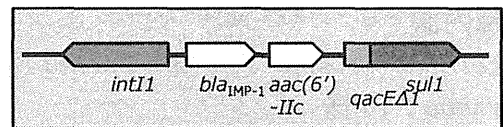
	Ambler 分類	遺伝子型	菌株数
	B	IMP 型	44
	B および A	IMP 型+CTX-M 型	41
	B	NDM 型	1
カルバペネマーゼ	A	KPC 型	3
	A	GES 型	3
	A	NMC-A 型	1
	D	OXA 型	1
ESBL	A	CTX-M 型	3
AmpC	C	AmpC	2
合計			99



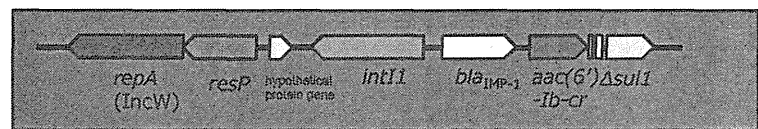
*bla*<sub>IMP-1</sub>の全長がコンティグとして検出された菌株 61/71

■ : 病院A  
□ : 病院B  
■ : 病院C

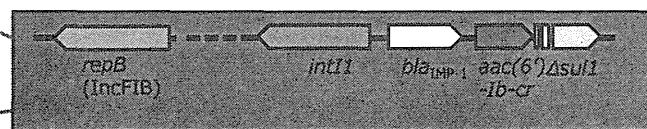
インテグロン



TUM11142以外の菌株からは  
*repH12* (IncH12) を検出 27/28



IncWの*repA*が同時に検出された菌株 : 31/33  
(そのうち同一のコンティグに存在した菌株 : 21/33)



IncFIBの*repB*が同一コンティグに存在 : 2/33  
(TUM10668, TUM10695)

## 新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究

### 分担課題 グラム陽性菌（腸球菌、黄色ブドウ球菌）の多剤耐性に関する研究

研究分担者 富田 治芳 （群馬大学医学系研究科・細菌学・教授）  
研究協力者 谷本 弘一 （群馬大学医学系研究科・薬剤耐性菌実験施設・准教授）

#### 研究要旨

この研究では、主要な院内感染症起因菌とされる多剤耐性のバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の薬剤耐性について研究を行った。臨床分離 VRE 株としてフランスで報告された新規の VanN 型 VRE を日本国内の環境中に見出し解析を行った。フランス臨床株と遺伝子型が類似する VanN 型 VRE 株が国内産鶏肉にも存在することを明らかにした。臨床分離 MRSA 株の各種抗 MRSA 薬に対する感受性試験では感受性に大きな変動は見られず、これまでと同等の治療効果が期待できることが示された。特にバンコマイシン高度耐性株の出現やバンコマイシン感受性低下傾向は認められず、また臨床で治療困難が指摘され問題と考えられている MIC 値 2 mg/L を示す株の多くは 1.5 mg/L であった。またグラム陽性耐性菌を含む多剤耐性菌に対し抗菌効果が期待されるホスホマイシン薬について、その耐性に関する研究を行い、細菌の二成分制御系を介する新たな耐性機構を明らかにした。

#### A. 研究目的

日本で増加中のバンコマイシン耐性腸球菌 VRE に関する耐性機構の解析、伝播・拡散機構の解明、分子疫学研究は国内では十分に行われていない。本研究では国内で分離される VRE について解析しその情報を発信し、国内の医療施設における VRE の院内感染予防対策に寄与する。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 MRSA の治療薬として使用される各種抗菌薬（抗 MRSA 薬）の感受性動向調査が組織的には行われていないため、治療薬選択、投与方法について臨床現場で混乱が生じている。組織的かつ高精度管理の下、MRSA の薬剤感受性試験を行い、科学的根拠に基づく正確で適切な耐性菌情報を臨床へ発信することを

#### 目的とする。

耐性グラム陽性細菌を含む各種耐性菌に対する治療薬として、古典的だが他の抗菌薬とは作用機構が異なるホスホマイシンの抗菌効果が再び注目されている。今後、ホスホマイシンの使用量の増加に伴いホスホマイシン耐性が临床上重要な問題となることが予想される。今回、このホスホマイシン耐性に関する研究を行った。

#### B. 研究方法

国内で分離された臨床分離 VRE 株、MRSA 株について収集し、各種薬剤に対する感受性検査、および耐性遺伝子の分子遺伝学的解析を行った。VRE に関してはヒトへの伝播拡散の一要因とされる環境（食肉）由来株についても解析を行った。さらに VRE よ

る国内最初の院内感染アウトブレイク事例の VRE 株が生産する新規バクテリオシンの生化学的解析を行った。ホスホマイシンの新たな耐性機構の研究として、最も研究が進み、多くの知見の積重ねがある大腸菌をモデル細菌として用い、遺伝学的解析を行った。

#### 倫理面への配慮

全ての臨床分離株は患者個人を同定できる情報を含まない検体として収集し、本研究に用いた。

#### C. 研究結果

未知の Van 型 VRE (*E. faecium*) 株を国内産鶏肉から分離し、解析の結果、フランスの臨床分離株として報告された VanN 型 VRE と同一型であり、世界で 2 例目の株として報告した。<sup>1)</sup> さらに類似の VanN 型 VRE 株が過去においても複数の食肉検体から分離されていたことを明らかにした。しかし、過去に国内で収集した臨床分離株には VanN 型耐性遺伝子を持つ株は存在せず、また腸球菌の染色体遺伝子型も異なっていた。<sup>2)</sup> 一方、VRE を含め臨床から分離される腸球菌株の約 6 割が保持している抗菌物質である新規バクテリオシン Bac41 の詳細な分子機序の解析を行った。Bac41 が細胞壁溶解酵素型バクテリオシンであり、構成する BacL1 蛋白は腸球菌の細胞壁ペプチドグリカン内の L-Ala-L-Ala 架橋構造を認識し、D-iGlu-L-Lys 間でペプチド鎖を切断することを明らかにした。<sup>3), 6)</sup>

これまでに収集した臨床分離 MRSA 株 (2004 年, 2008 年, 2011 年, 2012 年, 2013 年分離の合計 3,576 株) の各種抗 MRSA 薬 (バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド、アルベカシン、キノプリスチン・ダルホプリスチン) の MIC 値に明らかな変動は認めなかった。またバンコマイシン高度耐性株、感受性の低下傾向も認めなかった。バンコマイシンの MIC 値 2 mg/L の株を詳細に調べたところ、その大部分は 1.5 mg/L であった。

細菌の細胞壁合成の最初のステップを阻

害するというユニークな抗菌作用を持つホスホマイシンの薬剤耐性に関する耐性機構について解析を行い、細菌が持つ 2 つの二成分制御系 (CpxAR 遺伝子と TorSRT 遺伝子) を介する薬剤透過性 (ホスホマイシンの取り込み能) の低下がホスホマイシン耐性に関与していることを明らかにした。<sup>4), 7)</sup>

#### D. 考察

VanN 型 VRE (*E. faecium*) は 2011 年にフランスの臨床株として初めて報告された新規の Van 型 VRE である。今回、日本の環境中 (複数の食肉検体) から同一型 VRE を分離した。レトロスペクティブな解析の結果、VanN 型 VRE は 2009 年に収集された食肉検体に既に存在しており、一部の株で、宿主の遺伝型はフランスの臨床分離株と類似しており遺伝的な関連性を認めた。これらの結果は、新規 VanN 型 VRE は既に環境中に拡散していることを示唆している。VRE の新規バクテリオシンが細胞壁溶解酵素型バクテリオシンであることを初めて明らかとした。

国内で臨床分離される MRSA 株の各種抗 MRSA 薬の感受性に大きな変動は無かったことから、細菌学的には臨床効果が期待できることが示された。特に臨床で最も多く用いられているバンコマイシンの MIC 値の上昇傾向や、バンコマイシン高度耐性株は存在せず、また治療困難とされる MIC 値 2 mg/L の株は少数であったことからバンコマイシンの治療効果は以前と同等であることが期待される。

細菌にはホスホマイシン耐性に関わる二成分制御系が存在することから、これらの働きを考慮した効果的な抗菌薬投与法の考案、あるいはこれらの制御系を阻害するような新規薬剤の開発が求められる。<sup>2)</sup>

#### E. 結論

新規 VanN 型 VRE を国内産食肉から複数株を分離した。国内の臨床分離 MRSA 株の抗 MRSA 薬の感受性分布に明らかな変動は無く、多くの株が感受性を示した。収集株にバンコマイシン耐性 MRSA 株は存在しなかった。

多剤耐性菌の治療薬として再評価されているホスホマイシンの投与には耐性機序を考慮した適正な使用が望まれる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nomura T, Tanimoto K, Shibayama K, Arakawa Y, Fujimoto S, Ike Y, Tomita H. Identification of VanN-type vancomycin resistance in an *Enterococcus faecium* isolate from chicken meat in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 56:6389-6392, 2012.
- 2) Hirakawa H, Tomita H. Interference of bacterial cell-to-cell communication: a new concept of antimicrobial chemotherapy breaks antibiotic resistance. *Frontier Microbiology*. 4:114, 2013.
- 3) Kurushima J, Hayashi I, Sugai M, Tomita H. Bacteriocin protein BacL1 of *Enterococcus faecalis* is a peptidoglycan D-isoglutamyl-L-lysine endopeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 288:36915-36925, 2013.
- 4) Kurabayashi K, Hirakawa Y, Tanimoto K, Tomita H, Hirakawa H. Role of CpxAR two-component signal transduction system in control of fosfomycin resistance and carbon substrate uptake. *Journal of Bacteriology*. 196:248-256, 2014.
- 5) Kudo M, Nomura T, Yomoda S, Tanimoto K, Tomita H. Nosocomial infection caused by vancomycin-susceptible multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* over a long period in a university hospital in Japan. *Microbiology Immunology*. 58:607-614, 2014.
- 6) Kurushima J, Nakane D, Nishizaka T, Tomita H. Bacteriocin protein BacL<sub>1</sub> of

*Enterococcus faecalis* targets cell division loci and specifically recognizes L-Ala<sup>2</sup>-crossbridged peptidoglycan. *Journal of Bacteriology*. 197:286-295, 2015.

7) Kurabayashi K, Hirakawa Y, Tanimoto K, Tomita H, Hirakawa H. Identification of a second two-component signal transduction system that controls fosfomycin tolerance and glycerol-3-phosphate uptake. *Journal of Bacteriology*. 197:861-871, 2015.

##### 2. 学会発表

- 1) 野村隆浩、柴山恵吾、荒川宜親、池康嘉、富田治芳. VanN型バンコマイシン耐性腸球菌の解析. 第86回日本細菌学会総会. 2013年3月20日 千葉.
- 2) 久留島潤、富田治芳. 腸球菌が生産する二成分性バクテリオシン Bac41 の溶菌作用機序の解析. 第86回日本細菌学会総会. 2013年3月20日 千葉.
- 3) 富田治芳、谷本弘一、山田景子、荒川宜親. 臨床分離黄色ブドウ球菌株の各種抗 MRSA 薬に対する感受性の動向調査. 第96回日本細菌学会関東支部総会. 2013年10月31日 東京.
- 4) 富田治芳. VRE, PRSP, GBS の現状. 耐性菌シンポジウム 2013. 平成 25 年 12 月 21 日 東京
- 5) 富田治芳. 黄色ブドウ球菌に対するバンコマイシン MIC 変動の実態とその分子メカニズム. 第 25 回日本臨床微生物学会総会. 2014 年 2 月 2 日 名古屋.
- 6) 野村隆浩、谷本弘一、富田治芳. 日本で分離された VanN 型 VRE について. 第 25 回日本臨床微生物学会総会. 2014 年 2 月 2 日 名古屋.
- 7) Tomita H, Tanimoto K. Analysis of the pMG1-like highly conjugative plasmids. 4th ASM Conference on Enterococci. March 5-7, 2014 Cartagena, Colombia.
- 8) Kurushima J, Tomita H. Analysis of bacteriocin 41 of *E. faecalis*. 4th

- ASM Conference on Enterococci. March 5-7, 2014 Cartagena, Colombia.
- 9) Nomura H, Tomita H. Analysis of VanN-type vancomycin resistant *Enterococcus faecium* isolates in Japan. 4th ASM Conference on Enterococci. March 5-7, 2014 Cartagena, Colombia.
- 10) 久留島潤、林幾江、中根大介、西坂崇之、菅井基行、富田治芳. 腸球菌バクテリオシン Bac41 による殺菌メカニズムの解析. 第 87 回日本細菌学会総会. 2014 年 3 月 26 日 東京.
- 11) 野村隆浩、柴山恵吾、荒川宜親、谷本弘一、富田治芳. 日本の VanN 型 VRE について. 第 87 回日本細菌学会総会. 2014 年 3 月 27 日 東京.
- 12) 平川秀忠、倉林久美子、平川裕子、谷本弘一、富田治芳. 二成分情報伝達系による腸管出血性大腸菌のホスホマイシン抵抗性と炭素源獲得の可逆的制御. 第 87 回日本細菌学会総会. 2014 年 3 月 27 日 東京.
- 13) 富田治芳、谷本弘一. バンコマイシン耐性 MRSA の現状. 三学会 (化学療法学会西日本、感染症学会中日本、西日本) 合同学術集会. 2014 年 10 月 24 日 岡山.
- 14) 野村隆浩、谷本弘一、富田治芳. 新たに日本で分離された VanN 型 VRE について. 第 26 回日本臨床微生物学会総会. 2015 年 2 月 1 日 東京.
- 15) 谷本弘一、野村隆浩、富田治芳. 群馬県内の医療施設で分離された CA-MRSA について. 第 26 回日本臨床微生物学会総会. 2015 年 2 月 1 日 東京.
- 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

## 新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌の サーベイランスに関する研究

分担課題 日常検査における薬剤耐性菌の検出方法の確立  
および薬剤感受性検査の精度管理に関する研究  
～サーベイランスに用いる日常検査データの問題点と対策の検討～

研究分担者 長沢 光章（東北大学病院 診療技術部 副部長／検査部門長）

研究協力者 犬塚 和久（JA 愛知厚生連）、郡 美夫（東京医学技術専門学校）  
佐藤 智明（東京大学医学部附属病院）、堀 光広（岡崎市民病院）  
静野 健一（千葉市立海浜病院）、大花 昇（福島県立医科大学）  
柳沢 英二（ミロクメディカルラボトリー）

### 研究要旨

この研究では、JANIS 検査部門データからの薬剤感受性成績の変動因子の解明を行い、菌種と薬剤の組み合わせによる機種間差を明らかにした。また、2013 年に微生物検査室の実態調査を行い、検出対象としている薬剤耐性菌の種類とその検査法および薬剤感受性検査の内部精度管理方法について 2010 年の調査と比較し、改善点、問題点を明らかにした。さらに、JANIS 統計で検出できない ESBL や CRE の推定、16S rRNA メチラーゼ産生菌、緑膿菌およびアシネトバクターにおける 2 剤耐性菌（年次推移含む）の検出状況を明らかにした。また、CLSI 2012 版改定を JANIS データへ導入することによる検査結果への影響、*Staphylococcus aureus* におけるバンコマイシン(VCM)データについて、特に問題となっている MIC 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のデータについて機種別、施設別の検証を行った。

### A. 研究目的

微生物検査室における日常検査における薬剤耐性菌の種類とその検出法および日常検査で行うべき薬剤感受性検査の精度管理法の確立である。

### B. 研究方法

#### 1. MRSA における VCM の MIC 値と変動因子

現在、MRSA における VCM の MIC 値が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の株が増えているとの報告がある。今回、JANIS データなどから MIC 値の推移や変動因子について検討した。MRSA の VCM の MIC 分布については、東北大学病院、山形大学病院、B 大学病院の 2002 年から 2013 年までの総データを使用した。なお、VCM のブレイクポイントは

CLSI M100-S22 の規定に従い MIC 値が  $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$  を感性 (S)、4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を中間 (I)、 $\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$  を耐性 (R) とした。

#### 2. 日常業務および JANIS データの精度管理

現在、JANIS に各施設から送られてくるデータは、一定の基準を満たしていない場合は集計から除外している。しかし、現在の基準のみではチェックしきれない疑問または異常データがあり、どのように精度管理を行うかが問題となっている。そこで、JANIS データを用いて MRSA 率の地域差などについて検討を行った。2007 年、2012 年および 2013 年に JANIS に報告された *Staphylococcus aureus*、2007 年 9 月および 2012 年 9 月の MRSA および 2012 年 7 月から 9 月までの *Stenotrophomonas*

*maltophilia* の JANIS データを使用した。なお、判断基準は CLSI M100-S22 の規定に従い、MRSA は MIPIC の MIC が  $\geq 4$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。

### 3. CLSI のブレイクポイント変更に伴う影響

JANIS へ報告された 2009～2011 年の各 6 月～8 月のデータを用い、2009 年の M100-S19 と 2011 年の M100-S21 による *Escherichia coli* 105,602 株および *Pseudomonas aeruginosa* 66,250 株の抗菌薬感受性率について比較、検討を行った。

### 4. ESBL の検出状況の推定および Modified-Hodge test (MHT) 対象株

2012 年 7 月から 9 月までの *E. coli* の JANIS データを使用し、同一患者、同一月、同一菌種を 1 株として集計し、ESBL 対象株は約 50,000 株、カルバペネマーゼ産生に関する MHT 対象株の推定は約 61,000 株を調査対象とした。ESBL 産生菌の推定は、AZT、CAZ、CTX、CTRX、CPDX のうち 1 薬剤以上に耐性かつ CMZ に感受性の株とした。また、MHT 対象株の基準とし CLSI M100-S23 に準じ、通常 1 剤以上のカルバペネム系薬 (IPM または MEPM) に対して、「I :  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 」または「R :  $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 」と判定され、第 III 世代セファロsporin 系薬 (CTX、CTRX および CAZ) の 1 剤以上に対して「R」と判定される菌株とした。

### 5. JANIS データからの CRE 検出状況

2014 年 4 月～5 月に JANIS 検査部門に報告された *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Citrobacter freundii*、*Serratia marcescens*、*Proteus mirabilis* のうちメロペネム (MEPM) or/and イミペネム (IPM) とセフメタゾール (CMZ) の MIC 値が入力されている菌株を対象とした。なお、MIC 値が MEPM  $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、または IPM  $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$  かつ CMZ  $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$  を CRE とした。

### 6. 薬剤感受性検査に関するアンケート調査

報告可能な薬剤耐性菌と検査方法、内部精度管理の実施状況について、千葉県 31

施設 (28 病院、3 検査センター)、愛知県 20 施設 (19 病院、1 検査センター) の 51 施設にアンケート調査を行った。

### 7. アミノグリコシド耐性株における 16S rRNA メチラーゼ遺伝子の保有状況

我々の開発した LAMP 法による 16S rRNA methylase genes (*rmtA*, *rmtB* および *armA*) の保有状況について検討を行った。

全国 33 施設から、2008 年 1 月から 12 月までに分離された *Enterobacteriaceae* 3,056 株、*P. aeruginosa* 2,885 株、*Acinetobacter* spp. 57 株、合計 5,998 株中、Aminoglycosides (GM or/and AMK) 耐性であった *Enterobacteriaceae* 52 株、*P. aeruginosa* 77 株、*Acinetobacter* spp. 3 株の合計 132 株を収集した。また、東北大学病院、山形大学病院およびミロクメディカルラボラトリーの 3 施設において 2013 年 8 月から 2014 年 5 月までの期間に分離された *Enterobacteriaceae* 1,873 株、*P. aeruginosa* 399 株、*Acinetobacter* spp. 177 株、合計 2,449 株中、アミノグリコシド (GM or/and AMK) 耐性であった *Enterobacteriaceae* 41 株、*P. aeruginosa* 11 株、*Acinetobacter* spp. 7 株の合計 59 株を収集した。なお、薬剤感受性の判定基準は、CLSI M100 S-18 に準じ、GM  $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$  および AMK  $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$  を耐性と判定した。

### 倫理面への配慮

JANIS データ使用に関しては、統計法第 33 条に基づく調査票情報の利用に係る誓約書を厚生労働大臣に提出し承認を得ている。また、提供を受けた菌株に添付される情報は、菌種名および薬剤感受性検査成績のみであり、臨床データなどの情報提供は受けていない。

## C. 研究結果

### 1. MRSA における VCM の MIC 値と変動因子

#### 1) JANIS データの解析

2007 年と 2012 年のデータ比較を図 1

に示した。2007 年は、 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  (7,042 株; 23%)、 $1 \mu\text{g/mL}$  (1,304 株; 4%)、 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  (15,884 株; 52%)、 $2 \mu\text{g/mL}$  (3,213 株; 10%)、 $\leq 4 \mu\text{g/mL}$  (2,566 株; 8%) などであった。また、2012 年は $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$  (7,644 株; 13%)  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  (2,915 株; 5%)、 $1 \mu\text{g/mL}$  (31,374 株; 53%)、 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  (5,220 株; 10%)、 $2 \mu\text{g/mL}$  (10,271 株; 17%) などであった。2007 年と 2012 年では、CLSI のブレイクポイントの変更およびブレイクポイントパネルの薬剤濃度の変更により同一の濃度となっていない。従って、単純な比較はできないが、2007 年では MIC が $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  の株は 29%から 89%であり、 $2 \mu\text{g/mL}$  の株は 10%から 71%であった。また、2012 年では MIC が $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  の株は 72%から 81%であり、 $2 \mu\text{g/mL}$  の株は 17%から 27%であった。

なお、カテゴリー判定が不能な MIC として 2007 年のデータで $\leq 4 \mu\text{g/mL}$  が 2,566 株 (8%)、2012 年のデータでは $\geq 2$ 、 $\leq 4$  および  $3 \mu\text{g/mL}$  が 279 株 (0.5%) 報告されていた。

## 2) 機種別による変動

表 1 に機種別による MRSA における VCM の MIC 値を示した。MIC が  $2 \mu\text{g/mL}$  と報告している機種は、マイクロスキャン W/A が 23%、バイテック 2 が 17.3%、60a (ドライプレート) が 16.5%であり、 $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  を含めると MR-5000 (フローズンプレート) で 98.8%、オートスキャン 4 で 63.8%、マイクロスキャン A/W で 36%などであった。一方、オートセプター、BD フェニックス、ライサス、栄研ドライプレートでは、90%以上が $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  と報告している。

## 3) 3 大学病院における変動

東北大学病院、山形大学病院および B 大学病院の MRSA における VCM の MIC 値の推移について検討した。それぞれの施設とも、測定機器や機器ソフトのバージョン変更に伴い変動しており、年次的に  $1 \mu\text{g/mL}$  から  $2 \mu\text{g/mL}$  へと耐性傾向となっているとは言えなかった。

## 2. 日常業務および JANIS データの精

## 度管理

1) 地区、県、施設別の *S. aureus* に対する MRSA 割合

JANIS データの地域別の *S. aureus* に対する MRSA の割合について検討した。東北および関東甲信越地区で 42%と低い傾向で、高い傾向である中国地区は 57%で約 15%の開きがあった。また、東北地区を県別に集計した結果、山形県、宮城県で低い傾向で青森県とは 25%もの開きがあった。さらに東北地区の施設別の MRSA 割合は、15%から 100%まで大きな格差があった。

2) MRSA および *S. maltophilia* の薬剤感受性結果の精度管理

CLSI M100-S22 では、「MRSA の  $\beta$ -ラクタム系薬は MIC 値に関わらず耐性とすする。」と定義されているが、表 2 に示したように 2012 年の報告では CEZ 1.7%、CMZ 4.6%、IPM/CS 1.7%が S または I と報告されていた。

また、*S. maltophilia* における IPM/CS は自然耐性であり R となるべきであるが、表 3 に示したように、223 施設は S が 0%であったが、28 施設においては 1~100%となっていた。

3. CLSI のブレイクポイント変更に伴う影響

1) *P. aeruginosa* における影響

2011 年の JANIS に報告されている機種別における *P. aeruginosa* の IPM の報告カテゴリーでは、マイクロスキャンおよびバイテックにおいて $\leq 4 \mu\text{g/mL}$  と報告されている。このカテゴリーでは、BP 変更後の $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  も含まれ BP 変更の影響を調べることができない。そこで、BP 変更に影響を調査するうえで統計困難となる報告された BP の占める割合について調べてみると、マイクロスキャンでは IPM と MEPM で約 10%程度、バイテックでは IPM で 4.3%含まれることが分かった (図 2)。したがって、影響を受ける報告 BP のない栄研ドライプレートにおいて BP 変更の影響について 2011 年 6 月~8 月のデータを用いた解析を行った。その結果、PIPC、IPM、MEPM でそれぞれ 12.8%、6.2%、8.0%の感受性率



低下の影響を認めた(図 3)。JANIS では、MDRP の判定はカルバペネム系、アミノ配糖体系、ニューキノロン系抗菌剤が R 判定であることとなっている。今回、カルバペネム系の BP 変更に伴ってその検出率に影響があるか調べてみたところ、1.03%から1.20%への増加となった。

#### 2) *E. coli* における影響

*P. aeruginosa* と同様に *E. coli* においても変更後の BP が含まれてしまう報告 BP がある。その機種別における割合は、マイクロスキャンでは CEZ、CTX、CAZ、CTRX にてそれぞれ 59%、70%、15%、23%であり、バイテックでは 72%、4%、4%、4%であった。そこで、*E. coli* においても栄研ドライプレートのデータにて解析を行った。その結果、CEZ、CTX、CAZ、CTRX にてそれぞれ 18.2%、3.5%、6.1%、4.6%の感受性率の低下を認めた。

#### 4. ESBL の検出状況の推定および MHT 対象株の推定

*E. coli* の主要抗菌薬に対する薬剤感受性は、CPDX、LVFX および CPFY で約 30% が耐性であった。そのうち、薬剤感受性結果より ESBL と推定される菌株と ESBL が否定されると推定される (non-ESBL) 菌株のそれぞれの感受性を図 4 に示した。ESBL と推定される菌株では AZT、CPDX、CTX、CTRX および CAZ において 80%以上が耐性であった。しかし、non-ESBLs 群では LVFX および CPFY のニューキノロン系薬のみで約 20%耐性であったが、他の抗菌薬はほとんどが感受性株であった。また、ESBLs (推定) と non-ESBLs (推定) の地域別検出率を検討した結果、ESBLs 推定として東北地区の 10%から九州・沖縄地区の 23.8%と 2 倍以上の格差があった。さらに、*E. coli* の主要抗菌薬に対する感受性成績からカルバペネマーゼ産生に関する MHT 対象株は 61,136 株中 1,335 株 (2.22%) であった。

#### 5. JANIS データからの CRE 検出状況

##### 1) 集計菌株数

感染症法の CRE 判定に必要な MEPM

または IPM の  $\geq 2\mu\text{g/mL}$  が判定できない、すなわち感染症法の CRE が判定不能な菌株が菌種により異なるが、10%~15%存在した。

##### 2) 判定不能菌株の推移

MEPM の  $\geq 2\mu\text{g/mL}$  が判定不能な株数を 2013 年 4 月と 2014 年 4 月で比較した結果、判定不能菌株数がほぼ半減していた。

##### 3) 菌種別 CRE 検出状況

実際の菌種別 CRE 検出割合を図 5 に示した。*E. cloacae* の IPM による判定は約 10%と他と比較して高い結果となった。他の菌種では 0.03%~2.4%の検出率であった。また、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* の ESBL 産生が多い菌種では MEPM による判定の方が IPM による判定よりも検出率が高い結果となった。一方、*E. cloacae*、*C. freundii*、*S. marcescens* など AmpC を持つ菌種に関しては MEPM による判定の方が IPM による判定より検出率が低い結果となった。また、MEPM、IPM 両薬剤の MIC 値を測定している菌株についても同様の傾向があった。

##### 4) 測定器種別の CRE 検出率

測定機器別に CRE の検出割合を比較した結果、測定機器 12 が他の機器と比較し検出率が高い結果となった(表 4)。

#### 6. 薬剤感受性検査に関するアンケート調査

##### 1) 報告可能な薬剤耐性菌

表 5 から表 7 に、前回調査の結果を含め報告可能な薬剤耐性菌の種類とコストを示した。

##### 2) 内部精度管理の実施状況

図 6 に内部精度管理の実施状況について示した。実施率は 56.9%で、前回調査とほぼ同様であった。

#### 7. アミノグリコシド耐性株における 16S rRNA メチラーゼ遺伝子の保有状況

2008 年および 2013 年から 2014 年の臨床分離株でアミノグリコシド耐性 191 株について測定した。*Enterobacteriaceae* で *rmtB* 陽性が 3 株(菌種は *E. coli*、*E. cloacae* および *C. freundii* がそれぞれ 1 株)、*P.*

*aeruginosa* で *rmtA* 陽性が 3 株、*Acinetobacter* spp. で *armA* 陽性が 2 株検出された。16S rRNA メチラーゼ遺伝子の検出率は、総株数に対して

*Enterobacteriaceae* では 0.06 %、*P. aeruginosa* では 0.10 %、*Acinetobacter* spp. では 0.85 %であった (表 8)。

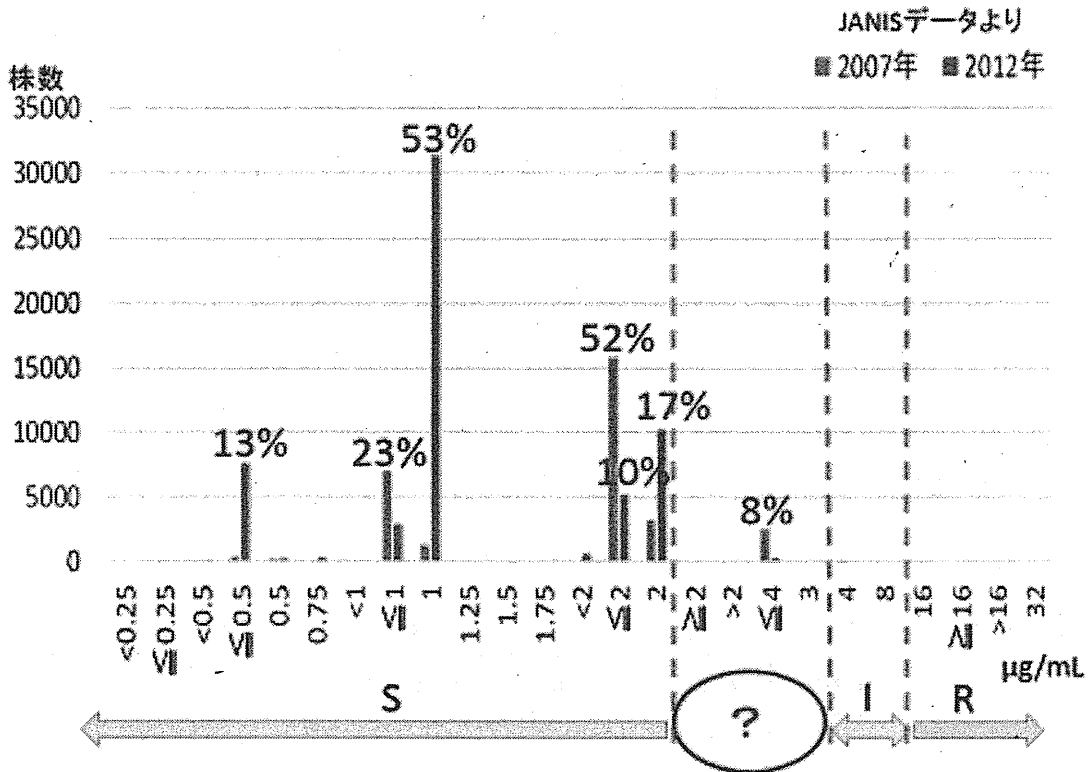


図 1. MRSA の VCM に対する MIC 分布

表 1. MRSA における VCM の MIC 値 ~機種別~

測定装置	株数	≤1	≤2	=2	≤4	=4	>4
マイクロキノンW/A	31,703	64.0	13.0	23.0	0.0	0.1	0.0
オートキノン4	580	35.9	47.8	16.0	0.0	0.2	0.2
ハイテック	1,864	78.0	9.5	12.5	0.0	0.0	0.0
ハイテック2	9,775	82.2	0.2	17.3	0.2	0.1	0.0
BD7.1ニックス	3,415	98.6	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0
オートセフター	252	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
セフター	61	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ライパス	1,832	91.5	0.0	8.5	0.0	0.0	0.0
IS60(ドライブレート)	1,030	90.8	0.0	9.1	0.0	0.1	0.0
60a(ドライブレート)	388	83.5	0.0	16.5	0.0	0.0	0.0
IA2DMIC(ドライブレート)	394	91.1	0.0	1.8	7.1	0.0	0.0
栄研ドライブレート	961	92.6	3.1	4.3	0.0	0.0	0.0
栄研70-スプレット	105	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
IAD1MIC(ドライブレート)	511	51.7	45.4	2.9	0.0	0.0	0.0
IA2DMICmk II(ドライブレート)	802	74.8	22.9	2.2	0.0	0.0	0.0
IAD1MICmk II(70-スプレット)	100	98.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0
IA01MICmk II(ドライブレート)	96	91.7	0.0	8.3	0.0	0.0	0.0
MR-5000(70-スプレット)	84	1.2	98.8	0.0	0.0	0.0	0.0
MR-5000(ドライブレート)	203	52.2	43.8	3.9	0.0	0.0	0.0
その他	771	57.2	14.1	4.9	23.5	0.3	0.0

96

表 2. MRSA の薬剤感受性成績

薬剤	年	S	I	R	Total	non-R%
CEZ	2007	4,238	1,820	1,937	7,995	75.8
	2012	838	87	55,080	56,005	1.7
CMZ	2007	3,426	3,782	3,220	10,428	69.1
	2012	490	84	11,811	12,385	4.6
IPM	2007	5,417	999	19,212	25,628	25.0
	2012	897	22	52,159	53,078	1.7

表 3. *S. maltophilia* の IPM/CS の薬剤感受性成績

S%	施設数	%
0	223	88.8
1~5	6	2.4
6~10	2	0.8
11~15	2	0.8
20~30	2	0.8
31~50	1	0.4
100	15	6.0

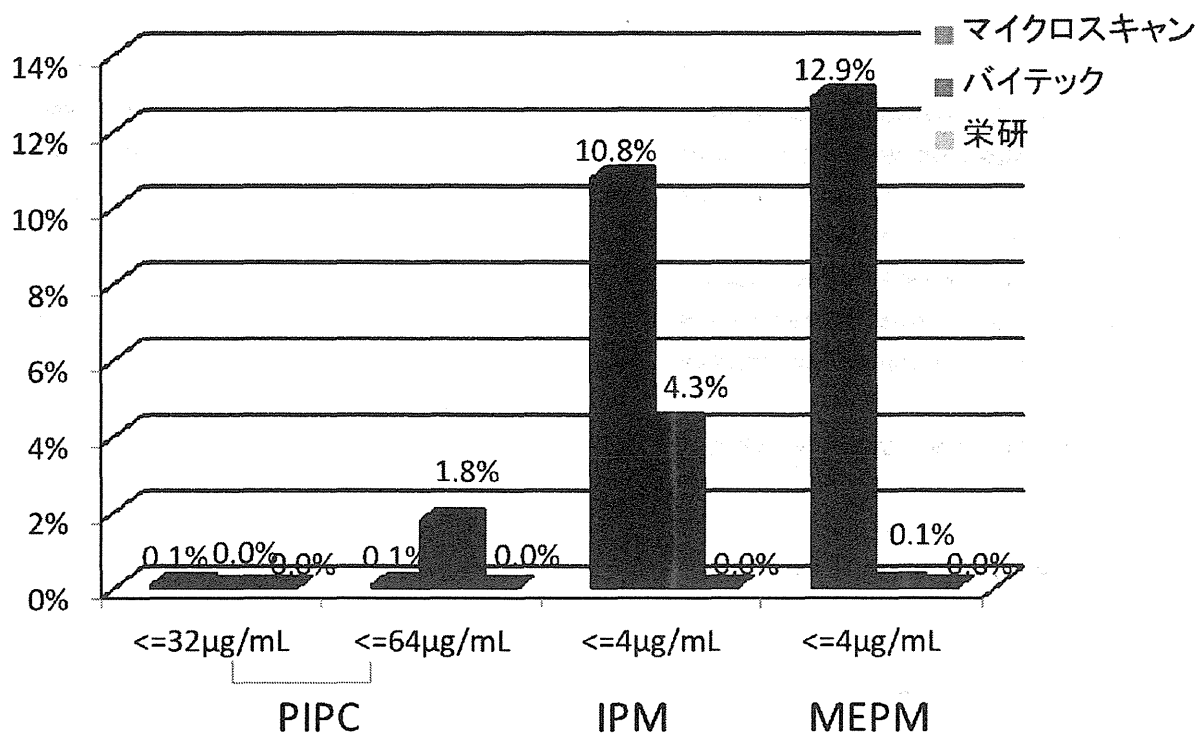


図 2. *P. aeruginosa* での統計困難カテゴリーの全体に占める割合 (2011年6月~8月)

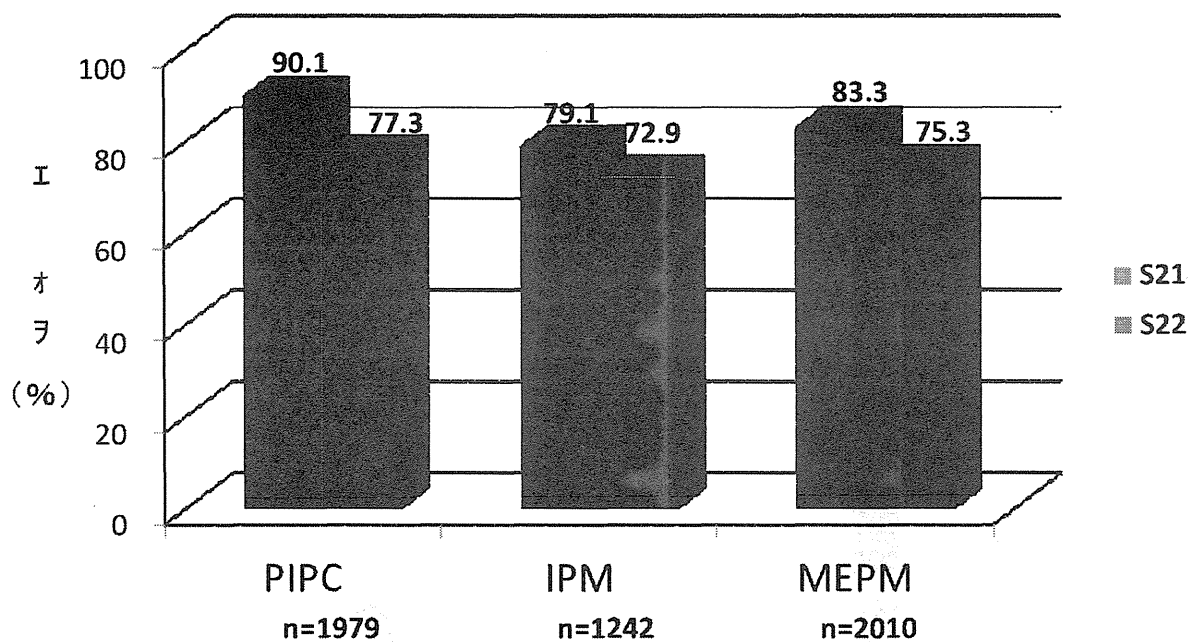


図 3. *P. aeruginosa* における BP 変更に伴う感受性率の変化 (2011年6~8月: 栄研ドライブプレート)

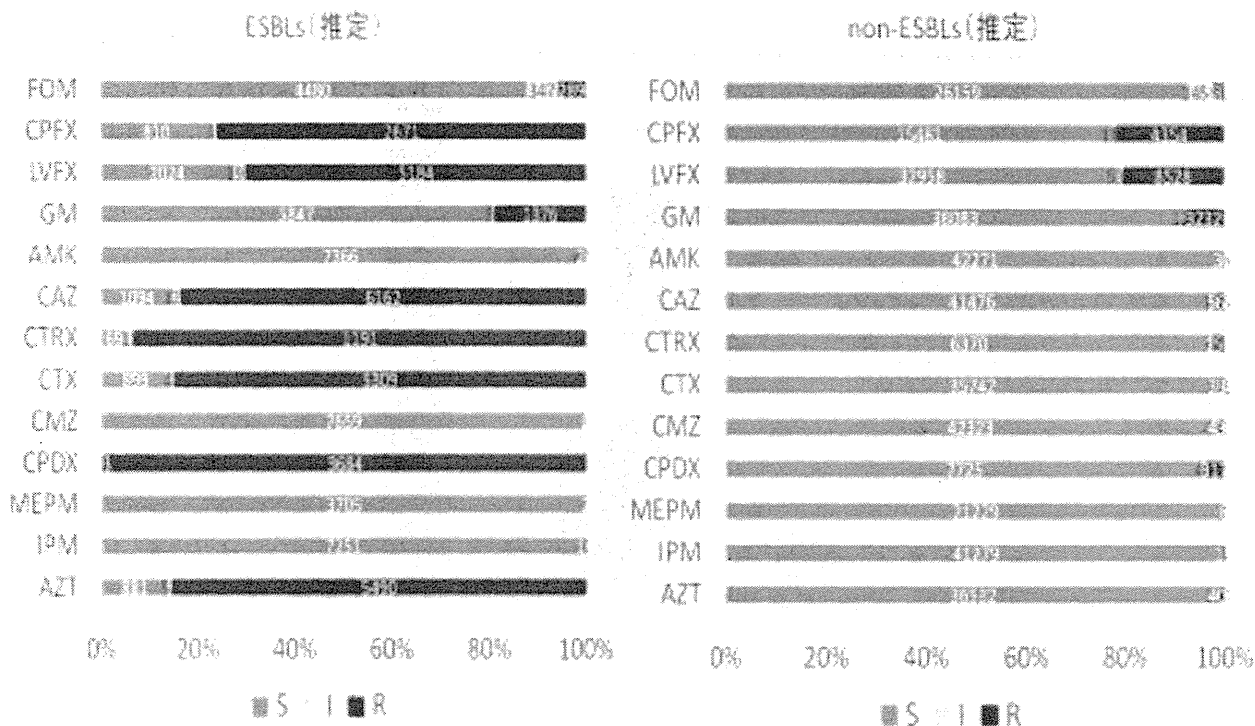


図 4. ESBL (推定) および non-ESBL (推定) 別抗菌薬感受性

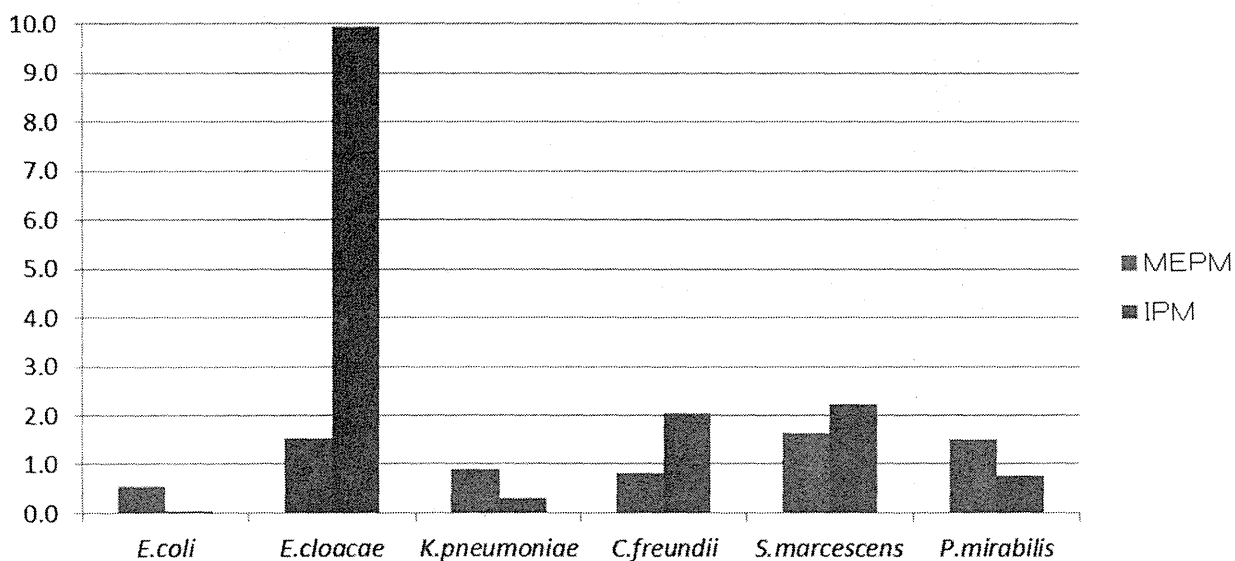


図 5. 菌種別および判定基準による CRE 検出状況

表 4. 測定器種別の CRE 検出率

測定機器	菌株数	CRE株数	CRE%
11	26,408	125	0.47
12	528	53	10.04
13	1,250	5	0.40
22	2,262	1	0.04
23	9,240	15	0.16
24	1,731	4	0.23
36	873	1	0.11
39	1,221	4	0.33
99	632	1	0.16

表 5. 報告可能な薬剤耐性菌（グラム陽性菌）

	JANIS参加 275施設調査 (2010年)	千葉・愛知 51施設調査 (2013年)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)	99.6%	100%
バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)	77.1%	100%
ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)	94.9%	100%
ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌 (ゾーンエッジ法実施施設)	—	78.4% (21.6%(11/51))
クリンダマイシン誘導耐性試験 (D-zoneテスト実施施設)	—	78.4% (27.5%(14/51))
アミノグリコシド高度耐性腸球菌	—	49.0%

表 6. 報告可能な薬剤耐性菌 (グラム陰性菌 1)

	Disk法	自動機器				
		Microscan	Vitek	Phoenix	MIC2000	Raisus
ペニシラーゼ産生ブドウ球菌 (Penicillin MIC ≤ 0.12 µg/mL or 菌径径 ≥ 29mmの菌検出時)	可 (ニトロセフィン法 or ゾーンエッジ法)	(不可) ※左記条件時				
クリンダマイシン誘導耐性試験	可	(可) 4種/9種	(可) 1種/4種	(可) 1種/2種	(可) 個別注文	(可) 1種/3種
アミノグリコシド高度耐性腸球菌	可	(可) 2種/9種	(可) 1種/4種	(可) 1種/2種	(可) 個別注文	不可

【Disk法 試薬代】

<1回あたりのコスト・( )内は最小購入単位での価格合計>

ゾーンエッジ法

Penicillin disk + ミューラー-ヒントン寒天培地 (MHA)

⇒ 26 + 130 = 156円 (1270 + 1300 = 2570円)

クリンダマイシン誘導耐性試験

EM、CLDM disk + MHA

⇒ 26 × 2 + 130 = 182円 (1270 × 2 + 1300 = 3840円)

アミノグリコシド高度耐性腸球菌

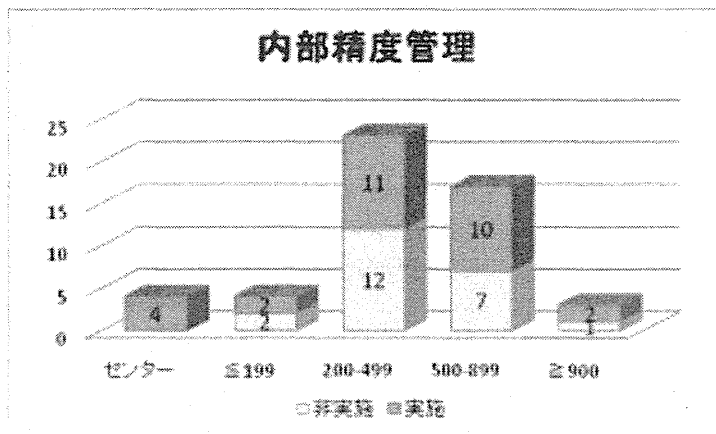
GM(120µg) or SM(300µg) disk + MHA

⇒ 26 + 130 = 156円 (1270 + 1300 = 2570円)

JANIS 2012.7	MIC判定 種数	対象施設 (EMR, CLDM SA)
MSSA	6478	1363 (21.0%)
MRSA	12052	1871 (15.5%)
合計	18530	3234 (17.5%)

表 7. 報告可能な薬剤耐性菌 (グラム陰性菌 2)

	JANIS参加 275施設調査 (2010年)	千葉・愛知 51施設調査 (2013年)
ESBL 産生菌	93.1%	100%
AmpC 過剰産生菌	24.7%	37.3%
メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌	80.0%	88.2%
KPC 型カルバペネマーゼ産生菌 (Modified Hodge Test 実施施設)	—	27.5%
OXA 型カルバペネマーゼ産生菌	—	5.9%
NDM-1 産生菌	—	3.9%
16S rRNA メチラーゼ産生菌	3.6%	2.0%
多剤耐性緑膿菌 (MDRP)	93.1%	100%
多剤耐性アシネトバクター属菌 (MDRA)	—	100%



**実施率**  
**56.9%**  
**(29/51)**

JANIS参加施設  
**52.6%**  
**(20/38)**

実施施設使用菌株： ATCC株 93.1% (27/29) (2～11菌種)  
臨床分離株 6.9% ( 2/29)

実施頻度： 毎月 11施設      毎日 5施設(内センター3施設)  
毎週 5施設      隔週 2施設  
一年毎 2施設      半年毎 1施設  
CLSI法 1施設      ロット交換毎 1施設

図 6. 薬剤感受性検査の内部精度管理実施状況

#### D. 考察

MRSA における VCM の MIC 値が、1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  から 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  へシフトしているとの報告があり、2007年と2012年の JANIS データを用いて検討を行ったが、CLSI ブレークポイントの変更、自動機器のシステムのバージョンアップ、ブレークポイントパネルの濃度変更などにより、単純に比較することが不可能であったが、耐性化の傾向は認められなかった。また、測定機器による機種間差の検討により大きな変動が認められ、機種ごとの傾向も把握しておく必要があると考えられた。以上より、3 大学病院における継続的 MIC の変動について検討した結果でも、測定機器の変更やソフトのバージョンアップなどによって大きく変動することが確認された。

JANIS データは、日常業務のデータがそのまま送られてくることから、内部精度管理が不可欠である。言い換えれば、JANIS に送られてきたデータを解析すれば、日常業務データすなわち臨床への報告データで

あるといえる。今回、地区、県、施設別の *S. aureus* に対する MRSA 割合、MRSA および *S. maltophilia* の薬剤感受性結果の精度管理について JANIS データを解析した。JANIS では、データ受入れ時に、①年間を通じて検体提出が無い、②年間を通じて大腸菌の報告が無い、③血液検体が年間 10 検体以上報告され、かつ陽性検体が 90%以上、④髄液検体が年間 10 検体以上報告され、かつ陽性検体が 90%以上、⑤国内で過去に報告の無い薬剤耐性菌に該当する薬剤耐性菌の報告がある、⑥微量液体希釈法での報告が無いなどのチェックを行っている。しかし、CLSI の基準や自然耐性菌においても自動機器のデータをそのまま報告している施設もあることが判明した。今後は、判定基準の順守や菌種の特徴と異なる薬剤感受性結果の確認など、コンピュータシステムによるチェックや JANIS データ受入れ時のチェックについても更に追加検討していく必要があると考えられた。

抗菌薬感受性検査の成績判定に用いられ



ている CLSI の BP は、毎年変更がされているにも関わらず、日本で採用されている自動感受性検査装置の多くは 2009 年以降に薬剤濃度変更はされていない。このことより、報告されている JANIS データ全体より BP 変更に伴う感受性率の変化をとらえるのは困難であった。その中で、栄研ドライプレート法では連続的な薬剤濃度設定がなされており、その成績が報告されているのでそのデータを用い解析を行うことが可能であった。その結果、BP の変更にて感受性率に変動が認められ、特に *E. coli* の CEZ で 18.2%、*P. aeruginosa* の PIPC で 12.8% と感受性率が低下し大きな影響を認めた。一方、BP 変更に伴う MDRP の検出率への影響は、0.17% の差であり大きな影響は認めなかった。これは、MDRP の判定がカルバペネム系抗菌剤の BP 変更があったものの、他の 2 系統抗菌薬での変更がなかったことが一因と思われる。BP の変更は、過去のデータとの比較を行う際に影響が生じることが示唆された。BP 変更が毎年行われるような現状において、細菌の薬剤感受性率推移を長期的に観察しようとした場合、BP を根拠とした SIR のカテゴリーにて解析を行うことは望ましくない。そのため、MIC の変化にて感受性率の年次推移を観察することが望ましく、自動感受性検査装置の抗菌薬濃度の設定は濃度域の広い設定が望まれる。

現在、JANIS データは各薬剤の薬剤感受性結果のみ収集しているため、MRSA、PRSP、VRE、MDRP など薬剤感受性結果から判定できる薬剤耐性菌は検出状況の把握が出来ている。しかし、ESBL、カルバペネマーゼ産生菌および CRE などの検出状況については把握できない。そこで、薬剤感受性結果から *E. coli* の ESBL 産生菌を推定する試みを行った。その結果、全国平均 15% であったが、地区別では東北地区の 10% から九州・沖縄地区の 24% と地域差が認められた。また、*E. coli* におけるカルバペネマーゼ産生菌についても、薬剤感受性結果から推定を試みた。その結果、2.22% において可能性が示唆され、MHT などの

スクリーニング検査対象になると推定した。

また、JANIS データからの CRE の検出状況について検討したが、CRE 判定に必要な MEPM または IPM の  $\geq 2\mu\text{g/mL}$  が判定できない施設が 10%~15% 存在した。これらの施設で使用している機器が CLSI 2008 の判定基準のまま、現在の CLSI 2012 年判定基準にバージョンアップされておらず、感染症法に規定された耐性菌の判定ができないことになり問題である。早急に使用パネル（カード）を  $\geq 2\mu\text{g/mL}$  が判定可能なものに変更することが必要である。しかし、MEPM の  $\geq 2\mu\text{g/mL}$  が判定不能な株数を 2013 年 4 月と 2014 年 4 月で比較した結果、判定不能菌株数がほぼ半減していたことから、各施設でパネルの変更が進行中であると考えられ、2015 年度初めにはほとんどの施設で感染症法の CRE 判定が可能となると思われるが、CLSI 判定基準の変更に迅速に対応できるシステム作りが重要と考えられる。CRE の検出率は 0.3~9.4% であったが、判定方法が MEPM と IPM+CMZ では検出率に差があり、特に *E. cloacae* では 1.8%、9.4% と大きく乖離した結果となった。また、測定機種によっても大きく乖離していることなどから、CRE 判定における薬剤感受性検査結果のみの限界、機種間差、そして判定基準の見直しが必要と考える。

今後、我々の行った推定方法の裏付けを検証し、収集した JANIS データだけでは検出できない薬剤耐性菌についても動向を追っていく必要があると考えられた。

日常検査で検出すべき薬剤耐性菌の種類、検査法および内部精度管理について、2010 年の本研究において JANIS 参加施設へのアンケート調査を実施した。その後の動向について再調査の目的で、愛知県および千葉県の施設を対象に実施した。その結果、薬剤感受性検査方法については大きな変化はなかった。対象とする薬剤耐性菌については、ゾーンエッジ法によるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌の確認、D-zone テストによるクリンダマイシン誘導耐性試験が約 80% の施設で実施されており、MHT による KPC 型カルバペネマーゼ産生菌スクリ

ーニングも 28%の施設で実施されるようになってきた。今後、このような動向を踏まえ、施設規模別の検査対象を提言していきたい。

また、内部精度管理に関しては相変わらず約半数の施設で実施されておらず、さらなる取り組みの必要性が判明した。

アミノグリコシド耐性株における 16S rRNA メチラーゼ遺伝子の保有状況については、平成 21(2009)年の我々の本研究で 2008 年の臨床分離株において、アミノグリコシド耐性であった *Enterobacteriaceae* 52 株、*Acinetobacter* sp. 3 株、*P. aeruginosa* 77 株の合計 132 株を用いた。その結果、*Enterobacteriaceae* で *rmtB* 陽性が 2 株（菌種は *Enterobacter cloacae* と *Citrobacter freundii* がそれぞれ 1 株）、*Acinetobacter* sp. で *armA* 陽性が 2 株、*P. aeruginosa* で *rmtA* 陽性が 3 株検出された。検出率は、*Enterobacteriaceae* では総株数に対しては 0.07%、アミノグリコシド耐性株に対しては 3.8%であった。同様に、*Acinetobacter* sp. では 3.51%、66.6%、*P. aeruginosa* では 0.10%、3.9%であったと報告した（平成 21 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）分担研究報告書「日常検査における薬剤耐性菌の検出方法の確立および薬剤感受性検査の精度管理に関する研究」）。今回の 2013 年 8 月から 2014 年 5 月までの臨床分離株を用いた検討でも、*E. coli* で *rmtB* 陽性が 1 株検出されたのみで、本法での 16S rRNA メチラーゼ遺伝子保有株は増加していないことが確認されたが、欧米等での検出状況から、今後も病院などの臨床検査室においてアミノグリコシド耐性株では 16S rRNA methylase gene の検査を行い、監視を行っていくことが重要と考える。

## E. 結論

JANIS データを解析し、MRSA における VCM の MIC 値とその変動因子、日常業務および JANIS データの精度管理、ESBL の検出状況の推定および MHT 対象株、CRE、

16S rRNA メチラーゼ遺伝子の保有状況の検出状況を明らかにした。また、アンケート調査から、検査室で備えるべき薬剤耐性菌対象検査が増加している傾向が判明したが、一方では依然として内部精度管理を行っていない施設も約半数あることが判明した。

今後、JANIS 事業において日本の耐性菌検出状況を正確に把握するためには薬剤感受性試験の内部精度管理実施率を高めるとともに、測定機器における機種間差、新規に参加する施設に対しては精度管理の実施状況を確認し、データの信頼性を高めることが必要と考える。また、日常検査における薬剤感受性検査の精度管理法の確立（方法および菌株）と日常検査で実施すべき薬剤耐性菌の種類についてガイドライン等を作成する必要がある。

F. 健康危険情報  
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mitsuaki Nagasawa, Mitsuo Kaku, Kazunari Kamachi, Keigo Shibayama, Yoshichika Arakawa, Keizo Yamaguchi, Yoshikazu Ishii, Loop-mediated isothermal amplification assay for 16S rRNA methylase genes in Gram-negative bacteria. *Journal of Infection and Chemotherapy* 20 (10) : 635-638, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特記事項なし。

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・[新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業]）

平成 24-26 年度 分担研究総合報告書

新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究  
分担課題「院内感染対策の高精度化を目的とした電子システムの開発と応用に関する研究」

東

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
	八東 眞一	医療法人社団日高会日高病院 臨床検査室
	都倉 昭彦	北杜市立塩川病院 病院長
	輿石 芳夫	北杜市立塩川病院 臨床検査科
	本間 操	都立松沢病院検査科 臨床検査室
	山下 計太	筑波メディカルセンター病院診療技術部臨床検査科
	静野 健一	千葉市立海浜病院 臨床検査科微生物検査室
	石黒 信久	北海道大学病院 感染制御部
	岩崎 澄央	北海道大学病院 検査・輸血部

## 研究要旨

感染対策の電子化による高精度化、高効率化を目的として標準化、アルゴリズムの開発、研究成果の実用システムへの実装、実用システムの改良および普及に関する研究を行った。1) 標準化: 「耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイル」の定義書をまとめ、関係標準化組織、関係企業に公開し、意見調整を行った。一定の同意に達した同第 2 版をもとに、最終版として第 3 版を作成し、これに基づいた実証システムを構築した。2) アルゴリズムの開発: (2-a) 菌の確率的異常集積警告 (PMA) の電算処理負担を軽減した簡易アルゴリズム (PMAL) の開発を行い、これをもとにした  $\Sigma$ -alert matrix の実証システムを作成した。(2-b) 2DCM のカラーコードを耐性度を反映するようにするための方法を研究し、実証システムに実装し、2DCM-web に耐性度によるカラーコードを実装する試験を行った。3) システム実装等の研究と普及: (3-a) 2DCM-web の epi-curve 機能等の改良を行った。(3-b)  $\Sigma$ -alert matrix の検証用システムへの実装試験を行った。(3-c) 2DCM-web を改良し、同一耐性パターングループのリストと 2DCM マップ上の分離菌に対応するプロットを容易に結びつける方法の実装試験を行った。(3-d) 2DCM-web の普及を図るため、2DCM-web の実習ワークショップを 3 回開催した (年度内にもう 1 回開催予定; 報告書作成時点)。

## A. 研究目的

高度医療は、皮膚粘膜での病原体侵入阻止をはじめとする生体防御能を、カテーテル挿入、抗菌薬投与による常在細菌叢の破壊、瞬き、蠕動、繊毛運動、膀胱機能など生理的運動の障害、免疫の抑制などによって障害する。生体防御能に障害を受けた易感染患者は、生体防御能に障害のない人には感染を起こすことのない非病原菌(弱毒菌)による感染症、日和見感染症を発症する。

日和見感染症の原因となる日和見感染菌

は患者の体内、身の回りにいる非病原菌(弱毒菌)である常在菌、環境菌である。強毒菌と異なり、医療施設内に長時間存在し、そこでは感染の危険が高い高度医療の安全な実施のために抗菌薬が多用されている。そのため、日和見感染菌のうち感性菌は淘汰され耐性菌、中でも、多剤耐性菌、高度耐性菌が選択される。

起因菌と異なり、感染症の起因菌となっていない常在菌、環境菌に対しては免疫による排除が行われないため、ごく少量の耐性菌も確実に選択される。起因菌の治療の度に、その