

201420026A

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

医療機関における感染制御に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成27(2015)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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

医療機関における感染制御に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成27(2015)年3月

平成26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

(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業))

「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（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）対策についての研究・・ 9
八木 哲也
2. 多剤耐性菌解析支援と「手引き」等のリニューアル・・・・・・・・・・ 16
荒川 宜親
3. 医療機関における多剤耐性菌対策の現状・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
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・・・・ 35
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・・・・ 40
藤本 修平
6. *Clostridium difficile* 感染症の病院サーベイランスに関する研究・・・・ 50
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・・・・ 53
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・・・・・・・・ 55
村上 啓雄
9. ノロウイルスの感染制御に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 71
飯沼 由嗣

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 77

IV. 研究成果の刊行物・別刷・資料・・・・・・・・・・・・・・・・ 79

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

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に対する感染対策は、日本国内でも多発事例が散発的に見られるようになってきており、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となっている。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、本年度内完成を目指し継続した。また地域連携ネットワークを活用して多剤耐性菌対策を行う際の、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より判明した、医療機関間での対策のばらつきを踏まえ、CDC の発出した「医療現場における季節性インフルエンザの予防対策」を基に、我が国の医療機関で活用できる感染対策の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

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) を含めた多剤耐性菌は WHO や G8 でも取り上げられる国際的、国家的問題となっており、また日本国内でも多発事例が散発的に見られるようになってきており、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と現場での実践が喫緊の課題となってきた。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非常に大きいと考えられる。また、欧米諸国では強毒型のクロストリジウム・ディフィシル感染症も大きな問題となっており、CDC もその対策に高いプライオリティを置いている。我が国ではその報告が少ないものの、その出現に備えて我が国での疫学を把握し、強毒株を想定した感染対策の情報を集約しておくことが重要と考えられる。こうした、まだ我が国には発生頻度が高くないが、出現に備えが必要な多剤耐性菌・強毒菌

だけでなく、毎年流行しアウトブレイク等で医療機関においても問題となる、インフルエンザやノロウイルス感染症についても、現状での対策の状況や問題点を踏まえ、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、CREを始めとする多剤耐性菌、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、マニュアル等をまとめる際に参考となる資料を作成することにある。さらに今後問題となると予想される多剤耐性菌等の対策において、感染制御の地域連携ネットワークを有効に機能させ、ま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を目的とするものである。

B. 研究方法

本研究班では、本年度はまず多剤耐性菌対策としては、CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターと治療薬であるコリスチンに対する耐性についての情報について、内外からの報告を集約した。また自施設でのカルバペネム耐性大腸菌検出事例について実践的に対応すると共に、患者の糞便や直腸スワブ検体などを用いた積極的保菌調査の方法について検討した。さらに多剤耐性菌対策の地域連携の一環として多施設から依頼のあった菌株の、薬剤耐性機序や分子疫学的な解析を実施した。さらに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）」の年度内改訂を目指して作業を行った。

感染制御の地域連携支援の研究においては、有効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全国レベルでのデータ集計にも可能なソフトウェアの開発のための試算を行った。このソフトウェアでの抗菌薬適正使用に関する情報収集の方法と評価法について検討した。また地域連携を支援するシステムである2DCM-webの普及活動を行った。さらに感染防止対策加算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実際手作業にて試用して評価を行った。保健所・地方衛生研究所等の行政機関との連携においては、これまで薬剤耐性菌の検査を実施していなかった地方衛生研

究所の検査担当者を対象に、検査体制の現状と今後の展望、薬剤耐性菌研修に関する要望などを聞き取り、ニーズにあった研修プログラムを作成して、薬剤耐性菌研修を実施した。

CD感染症に関する研究では、国公立大学附属病院感染対策協議会に所属する29施設の参加を得た疫学研究データをもとに、感染率及び菌の分子疫学的解析を行った。また9施設の参加の下、限定病棟におけるターゲットサーベイランスを行った。さらに、強毒株の出現を想定したCD感染症対策について、内外の知見を集約した。

インフルエンザ研究は、対象を季節性インフルエンザに絞り、国内の医療施設からワクチン接種や予防投薬や感染した職員の就業制限などの院内感染対策の現状についてアンケート結果を踏まえ、海外でのガイドラインと照らし合わせて我が国でも活用できる指針案を作成した。

ノロウイルス感染症研究では、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流行フェーズを考慮した感染対策実施のための地域流行状況の情報共有システムの構築を行った。

倫理面への配慮

薬剤耐性菌の耐性機構の解析や分子疫学的解析では、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。実際が多発事例への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、CD感染症の疫学研究においては、主たる研究者が在籍する神戸大学及び参加施設でそれぞれ倫理委員会での承認を得て研究に参加した。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り個人の人権の保護、個人情報保護を徹底して行った。

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（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）対策についての研究

（村木 優一、田辺 正樹、八木 哲也）

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE) の拡散については海外で大きな問題となっているが、我が国でも多発事例が報告されるようになってきた。本年度は CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターと CRE の主要な治療薬であるコリスチンに対する耐性菌について内外での報告をまとめた。感染症死亡に関するリスクファクターについての報告は 6 報あり、挙げられるリスクファクターとしては、患者の年齢、発症時の Pitt score 高値、APACHEII スコア高値、Charlson Index 高値など患者の基礎疾患や重症度以外では、感染源コントロール、適正な抗菌薬治療などが報告されていた。コリスチン耐性については、近年その *phoPQ*、*mgrB*、*pmrAB* の変異等を介した LPS の変異による耐性機序が明らかになってきている。世界でのコリスチン使用量の増加に伴いコリスチン耐性菌も増加してきており、アウトブレイクも散見されてきているのが現状である。また、名大病院での CRE 検出事例では、迅速な保菌調査を行い、厳重な接触感染対策を実施して終息させることに成功した。この時に保菌調査の方法として CDC が推奨する選択・増菌培養法を用いた方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法について、その有用性を比較検討した。その結果後者の方法の方がコストは上がるが、感度・特異度に優れ検出までの時間も短縮できることが示された。

b) 多剤耐性菌解析支援と「手引き」等のリニューアル

(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。ある外傷患者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詳しい解析を実施したところ、*Acinetobacter soli* であることが確認され、またこの株は、TMB-2 と命名されたメタロ-β-ラクタマーゼを産生している株である事が明らかとなり医療現場への注意喚起のため論文発表を行なった。それに加え、名古屋市内の拠点医療機関で海外帰国患者より分離された多剤耐性アシネトバクターについて解析を行ったところ、菌種は *A. baumannii* であり、遺伝型は ST1 である事、OXA-51 の遺伝子の他に OXA-23 の遺伝子を保有している株である事を確認した。また、近隣の大学病院で海外帰国患者より分離

された多剤耐性アシネトバクター属菌について解析を行い、本菌も *A. baumannii* であり、遺伝型は ST215 である事、OXA-51 の遺伝子の他に OXA-23 の遺伝子を保有している株であることを確認し、感染制御の強化を促した。一方、某市立病院で分離された PVL 産生の 2 株の黄色ブドウ球菌について解析支援を行い、1 つは SCCmec typeIVa に近い MRSA で ST59 と判定され、もう一株は MSSA で、MLST 解析では ST88 であり、PVL 陽性黄色ブドウ球菌株の院内伝播の阻止に貢献した。

また、CRE や IMP-6 産生株に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、若干の情報を追加して、更新を行った。「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)」の更新作業については、医療機関内における感染制御に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、更新作業を継続している。しかし、情報の分析、評価および整理に予想以上の手間と時間がかかっているため、改定案が完成次第、ホームページで公開する計画である。

c) 医療施設における多剤耐性菌対策の現状 (中澤 靖)

全国の臨床研修指定病 750 施設に「医療施設が多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」を実施した。369 施設 (49.2%) から回答を得た。各施設の感染制御チームの構成人数については、回答があった 366 施設の内、専従または専任 ICN が配置されているのは 300 床以上 214 施設 (74.0%) 300 床以下 47 施設 (61.0%) であった。専従 ICN が配置されていたのは 300 床以上 267 施設 (92.4%)、300 床以下 47 施設 (61.0%) であった。ICN の専従の有無で比較すると、手指衛生に関する直接観察法の実施、ICT による現場での感染対策の実技教育、ICT による委託業者への教育はいずれも ICN を専従で配置している施設がより実施頻度が高かった。各施設の病棟アルコール性手指消毒剤消費量 (以下 AHR 消費量) については 248 の施設が回答した。300 床以上 (200 施設) では中央値 6.2ml/患者日、75 パーセントイルで 10.0ml/患者日、300 床以下 (48 施設) では中央値 5.0ml/患者日であった。部署別 AHR 消費量は、ICU (回答 152 施設) においては中央値 24.7 ml/患者日、NICU (回答 76 施設) では 30.0 ml/患者日、救命救急 (回答 61 施設) では 17.5 ml/患者日であった。我が国でも問題となってきた CRE の検出状況について ICT で把握して

いると答えたのは 300 床以上で 212 施設 (73.4%)、300 床以下で 43 施設 (55.8%) であった。また CRE を隔離対象としているかについては、隔離対象ではない、または決まっていない、および不明と答えた施設は、全体で 152 施設 (41.5%) であった。各施設での抗菌薬のガイドラインを作成抗菌薬使用量調査の実施、アンチバイオグラム の提示と周知はそれぞれ、88.5%、93.1%、75.1% の施設で実施されていた。

2. 感染制御の地域連携推進のための研究

d) 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)

加算1-2、1-1 の連繫、県レベルでの連繫さらには全国レベルでのデータ集計も可能な、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ところ、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。抗菌薬使用量についての情報収集方法と評価法の検討では、一般社団法人 医療福祉情報システム工業会 (JAHIS) に問い合わせ、抗菌薬の処方、注射実施情報の標準化について情報を得た。データの取得、評価法については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) 「抗菌薬使用動向調査の Web システム構築および感染対策防止加算における客観的指標の探索に関する研究」班 (村木班) との連携を行った。昨年度に作成した加算1-1、1-2連携で用いるサーベイランスシートについて、本年度は北海道大学、金沢医科大学、名古屋大学、三重大学に、初版のデータ収集シートを配付して意見聴取を行い、用語の定義の明確化や調査耐性菌の追加などの修正を行った。その後15施設を対象として1カ月間の試用を行ったところ、作業の困難さ、データの精度、データの必要性についての指摘、還元データについての改善案とともに、問題点の改善に役立つ、感染対策の方向性を示している、という積極的な評価を得た。

また学術集会でのワークショップなどを利用して、既存の地域連携支援システムである 2DCM-web の普及をはかった。

e) 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 26 年度に計 4 回の研修を実施し、20 自治体より 23 名が参加した。遠方からの参加者を考慮し、研修は 3 日間とし、1 日目の午後開始、2 日目は全日、3 日目は午前中までとした。研修内容は①β-ラクタム系抗菌薬とその臨床的意義についての講義②薬剤感受性試験および各種阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生スクリーニング試験の解釈③分子タイピング法、特に PFGE タイピング結果の解釈④主要な院内感染関連病原に関する座学、の 4 点を主な内容とした。実習は、阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生スクリーニング試験のみとし、習熟が必要となるスクリーニング試験の判定結果とその解釈に十分な研修時間を確保した。研修最終日には、β-ラクタマーゼ産生スクリーニング試験の結果から、その菌株が保有しうるβ-ラクタマーゼ遺伝子を推測してもらう形式での理解度確認テストを実施した。また、自施設において速やかに薬剤耐性菌の検査体制を構築できるよう、PCR 用の陽性コントロールとプロトコル、ボロン酸等の阻害剤、希望者にはプライマーセットを配布した。

平成 26 年 9 月の感染症法の改正により、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症が 5 類全数報告疾患に追加された。また、薬剤耐性アシネトバクター感染症が、定点報告から 5 類全数報告疾患に変更となり、感染症法に基づく病原体サーベイランス体制が強化された。これに伴い薬剤耐性菌に関する行政検査依頼件数は増加し、平成 26 年 (2014 年) 12 月までに、16 件、約 120 株の行政検査依頼があった。平成 26 年 3 月末には、CRE の大規模な院内感染事例に関する行政検査依頼があり、プラスミド解析を行いその結果を報告した。平成 26 年 12 月には、この事例を受け、医政局地域医療計画課長通知においてプラスミドが関与する院内感染への注意喚起がなされた。

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)

国公立大学附属病院感染対策協議会の大学病院 (29 大学) が参加したサーベイランスでは、調査期間中の全入院患者数は 124,484 人、対象症例数 (陽性数) 262 件で、感染率は全入院患者の 0.21% であった。分離菌株 205 株の疫学的調査やその感染患者の臨床的背景等の解析は

現在実施中である。

また、イムノクロマト迅速キットで CD 毒素陰性で抗原 (GDH) のみ陽性の検体を培養し、生えてきた菌で CD 毒素陽性を確認した。その結果、対象となった 40 検体中、培養で生菌を得た (コロニー+) のは 32 株であり 8 検体では生菌が得られなかった。得られた 32 株の毒素産生を検索したところ、27 株では毒素陽性であった。したがってイムノクロマト法で GDH 陽性・毒素陰性の 40 検体中、培養で毒素が陽性となったのは 67% という成績であった。

g) 重篤な CDI へのアプローチに関する研究 (中村 敦)

CD 毒素遺伝子迅速検出法について、培養保存菌株の菌液および臨床材料を用いて検証し、分離菌の PCR 法による毒素遺伝子の検出結果と前者では 100%、後者では 93% の一致がみられた。

CDI 重症化予測の指標として、文献的に①低アルブミン血症、②白血球増多、③血清乳酸値の上昇、④高熱、⑤腹部所見、⑥臓器不全、⑦ショック、⑧イレウス、⑨意識障害の合併、⑧ ribotype (O27, O78) などが報告されている。これらの因子について名市大病院における Binary toxin 遺伝子陽性の *C. difficile* を検出した CDI 患者を重症度で比較検討した結果、①低アルブミン血症、②白血球増多、④高熱が該当し、その他に菌量の多いこと、キノロン耐性などの関与が示唆された。

重症例の治療については、Vancomycin と静注用 Metronidazole の薬物併用療法のほか、全身管理や積極的に合併症を検索し手術適応を判断することが文献的には示されていた。

再発例に対しては VCM のパルス治療、漸減療法や他剤との併用、本邦未承認の Fidaxomicin や Tolevamer の投与などが挙げられ、さらには便移植の有用性が示されていた。院内感染拡大防止のための感染予防策の新たな考え方として、基本的な院内感染の予防戦略と、これでコントロールできない場合の特別な戦略を分けたアプローチが提唱され、後者は施設や状況によって段階的に追加するアプローチが提案されていた。

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)

昨年度に実施したわが国の医療機関におけ

る季節性インフルエンザへの対策状況に関してのアンケート調査の結果を踏まえ、CDC が 2014 年 5 月に発表したガイドライン「医療現場における季節性インフルエンザの予防対策」と我が国の現状とを比較検討した。このガイドラインは、1) 季節性インフルエンザワクチンの推奨と接種、2) 曝露リスクの最小化、3) 罹患した医療従事者の観察と管理、4) 標準予防策の遵守、5) 飛沫感染予防策の遵守、6) エアロゾル発生処置時の注意、7) 見舞客の来院と施設内移動の管理、8) インフルエンザ流行状況の把握、9) 環境の感染対策、10) 感染対策の実施、11) 医療従事者の教育、12) 患者と医療者への適切な抗ウイルス薬治療と化学予防、13) 合併症リスクの高い医療者への配慮からなっており、追加修正して我が国の医療現場で参考となる資料案を作成した。

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

(飯沼 由嗣、馬場 尚志、野田 洋子)

食中毒に関する我が国の発生状況によれば、病院での発生頻度は 0.5% 程度と非常に少ない。一方、医療施設内感染アウトブレイクは全国で多発しており、保健所を通じてその発生状況を貯砂する予定である。ノロウイルスアウトブレイク時のマネジメントとのガイドラインは米国 CDC や英国ものがあり、我が国での自治体のマニュアル等も参考にして最近のエビデンスを加えた指針作りに着手した。

便からのノロウイルス RNA 抽出をより効率よく行い検出する方法として PURE for NV にて抽出し LAMP 法で検出する方法を検討した。迅速キット陰性であった 25 例のうち 2 例でこの方法で陽性となり、測定感度は 10^2 copies/sample であった。

また、石川県下の 13 施設において地域でのノロウイルス感染症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、非流行期と流行期で段階的に対策を実践した。今シーズンは大きな流行もなかったため、外来患者数も比較的少なく、2015 年 2 週 (2015/1/5-1/11) 頃に流行はピークを迎えたと考えられた (報告のあった 10 施設中入院 3 施設、外来 5 施設、発生なし 2 施設)。施設内伝播の報告が 5 週と 8 週に 1 施設ずつみられた。

D. 考察

CRE を含む多剤耐性菌の拡散については、既に世界的な社会問題となっており、WHO でも問題提起され、G8 でも先進国として国家的な取り組みを求める決議がなされ、それを受けて米国などが national plan を提示している。我が国では多剤耐性菌の耐性機序の疫学が欧米のそれとは異なり IMP 型のカルバペネマーゼ産生菌が多いが、そうした CRE を含む多剤耐性菌の多発事例も散見されるようになっており、医療施設内や地域での蔓延を防止するためにも、適切な感染制御についての内外の知見の情報を集約して、広く周知することが重要である。本研究班では、本年度も内外で蓄積されている 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知見の情報を集約してアップデートし、ホームページに公開した。名古屋大学での対策の経験からは、CRE が検出されたら早期に積極的保菌調査を行い、菌の拡がりを把握して厳重な接触感染対策を行うことが重要と考えられた。

また、感染防止対策加算などに基づいた地域連携を活用して多剤耐性菌の耐性機序の解析や分子疫学的解析を支援した。その結果海外からの帰国患者を発端とするアウトブレイク例もあり（多剤耐性アシネトバクターの例）、海外からの帰国患者、特に医療曝露のある患者では、入院時に保菌調査を行うと同時にその結果がでるまでは、preemptive isolation が必要と考えられた。「医療施設の多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」の結果からは、わが国の手指衛生の実践率は海外に比べて低く、多剤耐性菌が検出された時の感染対策の基準も一定していない状況であることが判明した。こうした我が国の大病院における多剤耐性菌対策の現状を把握したうえで、国内外の情報を集約して、次年度は現場で役立つ資料集の作成を行う。特に耐性菌全般に共通した対策、すなわち基本的感染対策、抗菌薬管理、環境消毒などの感染管理マネジメントにも焦点を当ててまとめるようにしたい。「手引き」の改訂については、新しい情報を加えるにあたって、分析・評価に時間がかかっているが、早急に作業を完了させて、ホームページ等で公開したいと考える。

有効な感染制御の地域連携には、保健所や地方衛生研究所の理解や参画が不可欠である。本年度は CRE 感染症、多剤耐性アシネトバクター感染症が第 5 類感染症として全例報告対象疾患と指定され、保健所等の行政組織も多剤耐性菌の地域連携ネットワークに参画しやすくな

ったと言える。その結果分担研究者である国立感染症研究所の柴山らに依頼される行政検査の件数も増加している。今後は地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査の需要は高まると考えられ、それぞれの地域の現状に即した技術支援が必要と考えられた。一方で感染防止対策加算 1-1、1-2 の連携の中で活用するために、昨年度作成した感染制御のプロセスとアウトカムを測定するサーベイランスシートを、実際に試用して改善し、手作業で集計・フィードバックを行った。サーベイランス項目の中には集計に手間がかかるものも有るが、フィードバック結果は概ねポジティブに評価されていた。こうしたサーベイランスデータは各施設において、感染制御に活用できるのみならず、全国レベルで展開して JANIS のように national data としても価値があり、ベンチマークにも役立つと考えられる。抗菌薬使用量調査では、JAHIS や村木班とも調整を行いデータ取得法やアウトプットの標準化についても今後検討が必要と考えられた。

国公立大学病院 29 施設の参加のもとで実施された CDI の疫学研究の結果からは、我が国での CDI の発生率は欧米に比べ低いことが判明した。同時に強毒型の CD による感染症の報告例も我が国には少ないが、それを想定した感染対策の指針をまとめておくことは重要で、次年度にそれを成果物の一つとして完成させたい。

季節性インフルエンザ対策では、昨年度実施したアンケート調査により、各医療施設で実施されている感染対策にばらつきが見られた。特に sick leave の考え方や感染対策の中での予防投薬の位置づけなどは、標準化が必要と考えられる。本年度は昨年に出された CDC のガイドラインを基に、そうした我が国でのバックグラウンドを踏まえた上で、現場で役立つ実践的なガイドラインの骨子を作成した。次シーズン前の完成を目標にガイドライン作成を継続していく。

ノロウイルス対策については、地域連携サーベイランスによるリアルタイムな情報共有に基づいた、流行期、移行期、非流行期のフェーズに応じた対策が実践された。内外でのガイドラインや報告も集約して、ノロウイルス感染制御のための指針を次年度にまとめたい。また、簡便で感度・特異度の良好なノロウイルス迅速検出検査の開発・評価も継続していく。

E. 結論

CRE を含めた多剤耐性菌の多発事例は、国内でも多発事例は少ないものの公表されてきており、医療機関の現場で実際に活用可能な指針の作成は喫緊の課題となってきた。今後の蔓延を食い止めるためにも、国内での経験や知見、海外での報告を集約し、昨年 12 月 19 日に発出された医政局地域医療計画課課長通知を補完するような、実践的な指針を次年度には完成させる。「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）」の改訂版も完成次第公開していく。またこうした多剤耐性菌対策を地域連携ネットワークの中で行う際の、その基礎となるサーベイランス活動支援ツールの作成と試用・評価、及び保健所・地方衛生研究所等の行政機関の地域連携への参加を推進する支援を行った。

CDI の疫学研究の結果、我が国では CDI の発生率は欧米諸国と比較して低いことが判明した。死亡率の高い強毒型を想定した CDI の対策の国内外の情報集約を継続し、次年度は指針としてまとめる。季節性インフルエンザ対策は、全国アンケート調査に基づく我が国の現状と問題点を踏まえたガイドライン作りを行った。ノロウイルス感染症対策については、国内外のガイドライン等の集約と、地域連携に基づいた流行フェーズに合わせた対策を実践した。いずれも自シーズン前に医療機関の現場で活用可能な資料として完成させる。

F. 健康危険情報

・海外の医療現場で警戒されている多剤耐性アシネトバクター(MDRA)が、東海地区の 2 つの医療機関で新たに海外帰国患者から検出された。両医療機関では、MDRA が入院後数日以内に複数の患者に伝播しアウトブレイクが発生したが、院内伝播を阻止し終息させる為に多大の労力と経費を要した。

・欧州の医療機関で処置を受け帰国した患者より多剤耐性アシネトバクター ST1 とともに KPC-2 を産生する多剤耐性肺炎桿菌 (CRE) が検出された。

・*Acinetobacter* 属菌の中で最近 *A. soli* は血液培養で検出される頻度が高いことが注目されているが、今回の解析支援の過程で、TMB-2 型カルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性 *A. soli* が外傷患者の血液から分離されたため、英文論文として国内外の医療現場に注意喚起を行なった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki M, Hosoba E, Matsui M, Arakawa Y. New PCR-based open reading frame typing method for easy, rapid, and reliable identification of *Acinetobacter baumannii* international epidemic clones without performing multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2925-32.
- 2) Kitanaka H, Sasano M, Yokoyama S, Suzuki M, Jin W, Inayoshi M, Hori M, Wachino J, Kimura K, Yamada K, Arakawa Y. Invasive infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter soli*, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1574-6.
- 3) D. Minh Nguyen, Hiroshi Deguchi, Manabu Ichikawa, Tomoya Saito, and Shuhei Fujimoto "An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation.", (2014) *Public Health Frontier*, 3, 63-74.
- 4) 藤本 修平：感染対策サーベイランスにおける新しい取り組み-耐性菌時代の院内感染対策と 2DCM-web-.化学療法の領域 2014;30: 224(1108)-238(1122).
- 5) 藤本 修平：耐性菌と戦う臨床細菌検査の有効活用法 -電子化による感染対策の高精度化-.日本臨床微生物学会雑誌 2014;25 (1) : 1-9.
- 6) 渡邊珠代、丹羽隆、土屋麻由美、外海友規、太田浩敏、村上啓雄：岐阜県内感染防止対策加算算定全病院での感染対策活動に関するサーベイランス結果報告、日本環境感染学会誌、30, 44-55, 2015

2. 学会発表

- 1) Tamayo Watanabe, Takashi Niwa, Mayumi Tsuchiya, Yuki Tonogai, Asami Nakayama, Hirotohi Ohta, Nobuo Murakami. Policies for prevention of influenza transmission in health care facilities in Japan. IDWeek2014. 9-11, October, 2014. Philadelphia, USA.
- 2) 藤本修平：第 26 回日本臨床微生物学会総会ワークショップ「2DCM-web ワークショップです。JANIS 検査部門参加中、参加予定の皆さん、是非のぞいてください。」
- 3) 藤本修平：第 30 回日本環境感染学会総会ワークショップ「JANIS 検査部門参加中、参加予定の皆さん!! 30 分で 2DCM-web が分かって使えるようになる WS(ワークショップ)です。参加中の皆さんは医療機関コードとパスワードを持って集合！」

- 4) 中村 敦：名古屋市立大学病院における binary toxin 遺伝子陽性 *Clostridium difficile* 検出症例の検討 - 第 2 報. 第 44 回日本嫌気性菌感染症学会 (2014.2, 那覇)
- 5) 中村 敦：*Clostridium difficile* 感染症治療の最近のトレンド - *Clostridium difficile* 感染症の新たな診断法. 第 57 回日本感染症学会中日本地方会総会 (2014.10, 岡山).
- 6) 中村 敦：*Clostridium difficile* 感染症対策 - どう治療するか? 第 27 回日本外科感染症学会 (2014.12, 東京)
- 7) 渡邊珠代、丹羽隆、土屋麻由美、太田浩敏、村上啓雄：岐阜県内感染防止対策加算算定全病院でのサーベイランスによる感染対策地域連携の成果. 第 30 回日本環境感染学会総会・学術総会. 平成 27 年 2 月 21 日 (Future Generation Lecture)、兵庫.
- 8) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄：岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想. 第 88 回日本細菌学会総会. 平成 27 年 3 月 27 日 (シンポジウム)、岐阜.
- 9) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄：岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想. 第 88 回日本細菌学会総会. 平成 27 年 3 月 28 日 (ポスター)、岐阜.
3. その他
- 1) 八木哲也：ICD 制度協議会主催公開セミナー：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) のアウトブレイク対応
「CRE のアウトブレイク対応の注意点」
平成 27 年 2 月 28 日 品川
- G. 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

Ⅱ. 分担研究報告書

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
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「医療機関における感染制御に関する研究」
分担研究報告書

多剤耐性菌（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）対策についての研究

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 村木 優一（三重大学医学部附属病院 薬剤部 副薬剤部長）
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

海外各国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）による感染症の死亡についてのリスクファクター、コリスチン耐性 CRE について海外からの報告をまとめた。リスクファクターの中で人為的にコントロールできることは appropriate antimicrobial treatment または combination therapy であった。その後 CRE 感染症に対する抗菌薬治療について調査を開始した。また自施設でカルバペネム耐性大腸菌が検出されたケースに対して、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含む厳重な接触感染対策を実施した。遵守率を毎日のラウンドと保菌調査で評価することにより、病棟機能を少しずつ回復させた。CRE の広がりを正確に把握し適切な感染対策をとるために、検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。また同時に有効な保菌調査の方法について CDC の推奨する方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法を比較検討したところ、後者の方が感度・特異度に優れ検出に要する期間も短縮可能であった。

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、わが国でも散発的にアウトブレイク事例などが見られるようになってきた。大腸菌や *Klebsiella* 属などの腸内細菌科細菌が多剤耐性となるその機序については、原因となるカルバペネマーゼの種類に差があるが、我が国でもこうした多剤耐性菌が検出された場合の適切な対応法について、国内外の知見をまとめておくことは非常に重要と考えられる。そこで本年度は、CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクター及びコリスチン耐性について、国内外の報告結果をまとめた。

また、平成26年12月19日に医政地発1219第1号「医療機関における院内感染対策について」において、CRE 検出時の迅速・厳重な対策の必要性が発されたが、自施設（名古屋大学医学部附属病院：名大病院）で多剤耐性のカルバペネム耐性大腸菌が検出された事例を経験し、積極的保菌調査やスタッフコホーティングを含む厳重な接触感染対策を実施した。昨年度に間tメアウトブレイク対策の妥当性についても

検討した。さらに積極的保菌調査については、CDC が推奨する選択増菌培養を行う方法が推奨されているが、より有効で短時間で可能な方法として、ESBL 用の選択培地を用いる方法について検討を行った。

B. 研究方法

CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターについて、また CRE の重要な治療薬であるコリスチンに対する耐性について、海外からの報告をまとめる。

名大病院でのカルバペネム耐性大腸菌検出事例についての対応について、昨年度に調査したアウトブレイク時の対応に照らし合わせて後方視的に検討した。また、患者の糞便や直腸スワブ検体などを用いた積極的保菌調査の方法について、CDC が推奨する選択・増菌培養法を用いた方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法について、その有用性を比較検討した。

倫理面への配慮

CRE 検出時の対応の評価、及び積極的保菌調査の方法の検討については、前者は日常的な感染対策活動の中で評価を行ったものであり、後

者は臨床検体を扱ってはいるもの菌の分離や解析を対象としているものであり、解析結果を論文等で公表する際には、個人情報保護には細心の注意を払い匿名化して行う。

C. 研究結果

CRE 感染症死亡のリスクファクターについての報告は 6 報あり、患者の重症度や基礎疾患に加え、適切な抗菌薬治療（選択した抗菌薬が原因菌である CRE に対して感受性であること）と抗菌薬併用療法が protective factor として挙げられ、これは人為的に改善が可能な要素であった（資料 1）。CRE 特に KPC 型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* のコリスチン耐性は、治療薬として使用されるためその検出頻度は増加してきている。その耐性機序は、LPS の修飾に関する遺伝子変異や、two-component signaling system に関する遺伝子の変異によるものが明らかにされている。コリスチン耐性を生じるリスクファクターとしては、コリスチンの長期使用、 β -lactam/ β -lactamase inhibitors の長期使用、ICU での選択的腸管除菌が報告されている。アウトブレイクも 3 事例が報告されているが、終息のために有効な対策についての記載はない（資料 2）。

平成 26 年 9 月名大病院において、他院からの転院患者が出血性膀胱炎を呈し、その尿培養検体からカルバペネム耐性大腸菌が検出されたため、接触感染対策を実施し、同時に病棟に入院中患者すべてを対象に保菌調査を行った。新たに水平伝播による 1 例ともう 1 例が検出されたため、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含めた厳重な接触感染対策を実施した。当該病棟の看護師やリハビリなどのコメディカル、診療科医師にも多剤耐性菌の意味と必要な感染対策について説明し、実際の対策の遵守状況を毎日のラウンドと、保菌調査を繰り返すことにより評価した。当初病棟への新規入院も制限したが、その後新規の保菌患者は検出されず、感染対策の遵守状況をみながら病棟の機能を少しずつ回復させた。患者の転退院時の先方施設への説明や家族への説明についても正しい理解を得るために、ICT が説明を行った。

また同時に保菌調査の方法について、最初の保菌調査時に 53 検体を用いて 2 つの方法を比較・検討した。資料 2 に示すように、カルバペネムで選択増菌する CDC 法と比べると、ESBL 用選択培地を用いる CROMagar 法では、一日早くしかも感度よく CRE を検出でき、また同

じ腸内細菌科での偽陽性が少ないことが判明した（資料 3）。以後繰り返した保菌調査は、後者の方法で行うこととした。

D. 考察

CRE 感染症による死亡率は高く、そのリスクファクターとして modifiable な要因は、適切な抗菌薬治療、特に併用による治療であることが判った。次年度は治療についての知見を集約して、全体として CRE に対する感染対策と治療についての資料をまとめたい。CRE 感染症の治療薬として重要な位置を占めるコリスチンに対する耐性も欧米では報告が増えており、コリスチンや β -lactam/ β -lactamase inhibitors の長期投与、ICU での選択的腸管除菌などがその出現のリスクファクターとなっている。耐性菌選択を抑制するためにも、治療は併用療法が重要と考えられる。

実際のアウトブレイク対策としては、CRE の広がりや正確に把握し適切な感染対策をとるために、CRE 検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。保菌調査の方法としては、ESBL 用の選択培地を用いた方が、検体を直接塗布できるだけでなく、1 日早く感度・特異度共に高く CRE を検出できる。最新の CLSI のドキュメントでは Carba-NP 法も推奨に加えられているが、その前の段階で検体からの耐性菌選択を CROMagar 法で行うとさらに検出時間の短縮が期待される。

E. 結論

CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターは、患者の重症度や基礎疾患以外に、適切な抗菌薬治療と併用療法が挙げられた。諸外国でのコリスチン耐性 CRE の検出は増加していた。自施設でカルバペネム耐性大腸菌が検出されたケースに対して、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含む厳重な接触感染対策を実施した。CRE の広がりを正確に把握し適切な感染対策をとるためには、検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。保菌調査の方法について CDC の推奨する方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法を比較検討したところ、後者の方が感度・特異度に優れ検出に要する期間も短縮可能であった。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
3. その他
 - 1) ICD 制度協議会主催公開セミナー：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）のアウトブレイク対応
「CRE のアウトブレイク対応の注意点」
平成 27 年 2 月 28 日 品川

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

資料 1. CRE 感染症の死亡のリスクファクター

| 文献 | 症例数 | 耐性の特徴 | 死亡の定義 | 死亡率 | Risk Factors |
|--|------------------|-----------------------------------|---------|---------------------------|--|
| Nguyen M et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 67(2):180-184, 2010 | 48 (all BSI) | CR-KP | 30 日死亡 | 42% | 7 日目に菌血症が持続 感染源コントロール (protective) |
| Neuner EA et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 69(4): 357-362, 2011. | 60 (all BSI) | KPC | 14 日死亡 | 42% | Pitt score 高値 |
| Zarkotou O et al. Clin Microbiol Infect 17(12): 1798-1803, 2011. | 53 (all BSI) | KPC | 感染による死亡 | 34% | 年齢 感染症発症時の APACHE II スコア 適切な抗菌薬治療(protective) |
| Qureshi ZA et al. Antimicrob Agents Chemother. 56(4): 2108-2113, 2012. | 41 (all BSI) | 21 KPC-1 20 KPC-2 | 28 日死亡 | 39% | 感染巣が肺炎 心血管疾患あり 慢性肝疾患あり 抗菌薬併用療法 (protective) |
| Tambarello M et al. Clin Infect Dis. 55(7): 943-950, 2012. | 125 (all BSI) | 98 KPC-3 27 KPC-2 | 30 日死亡 | 41.60% | 敗血症性ショック APACHE III スコア高値 不適切な初期抗菌薬治療 チゲサイクリン+コリスチン+メロペネム による治療開始 (protective) |
| Capone A et al. Clin Microbiol Infect. 19(1): E23-30, 2013. | 97 (34 BSI) | 89 KPC-3 5 CTX-M-15 3 VIM-1 | 入院中死亡 | 前感染症 : 26% 血流感染症 : 47% | Charlson Index 高値 ICU 入室時に感染症発症 血流感染症 コリスチン耐性株による感染 |

資料 2. CRE のコリスチン耐性について

| 調査項目 | 概要 | 文献 |
|---------|---|---|
| 1) 耐性機序 | KPC型カルバペネマーゼを産生する <i>K. pneumoniae</i> においてコリスチン耐性には、LPS の修飾に関する pmrCAB operon の発現が関与している。 | Antimicrobial Agents Chemother. 58(8): 4762-4766, 2014. |
| | KPC型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> におけるコリスチン耐性には、PhoQ-PhoP signaling system の negative feedback regulator である MgrB の失活化によって生じる。(その結果 Pmr 蛋白の発現は増加する) | Antimicrobial Agents Chemother. 58(10): 5696-5703, 2014. J Antimicrob Chemother. 70(1): 75-80, 2015. |
| | MDR <i>K. pneumoniae</i> のコリスチン耐性機序は複数ある。 ① pmrH operon (4-amino-4-deoxy-L-arabinose modification of Lipid A) の upregulation ② mgrB 遺伝子の変異 ③ phoQ の変異 ④ two-component regulatory system crrAB の変異 | Antimicrobial Agents Chemother. 59(1): 536-543, 2015. |
| | Biofilm 産生によって KPC 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> の GM やコリスチンに対する耐性度が上がる。(GM>コリスチン, 低度耐性) | J Antimicrob Chemother. 69: 1027-1034, 2014. |
| 2) 疫学 | 韓国 221 <i>K. pneumoniae</i> , 2006-2007 (including non-CRE) Colistin 耐性: 15 (6.8%) Non-clonal | Antimicrob Agents Chemother. 54: 560-562, 2010. |
| | イタリア <i>K. pneumoniae</i> ST512, ST258, 2010-2011 KPC-3 産生株 89 株, VIM 型β-ラクタマーゼ産生株 3 株, CTX-M-15 産生+ポーリン欠損 5 株 Colistin 耐性: 36.1% Tigecyclin 耐性: 20.4% Colistin 耐性は有意に死亡率を上げる。 | Clin Microbiol Infect. 19: E23-E30, 2013. |
| | スペイン Carbapenemase 産生 <i>K. pneumoniae</i> (79), <i>K. oxytoca</i> (13), <i>S. marcescens</i> (14), <i>E. cloacae</i> (12), <i>E. asburiae</i> (4), <i>E. aerogenes</i> (1), 2010-2012 VIM-1 (101), KPC-2 (19), OXA-48 (2), IMP-22 (1) Colistin 耐性: 24.7%, Enterobacter spp: 47% <i>K. pneumoniae</i> : 13.5%(2010)→31.7% (2012), ST11 | Int J Antimicrob Agents 43(5): 460-464, 2014. |
| | カナダ オンタリオ州 2008-2011 30 株 (<i>K. pneumoniae</i> : 26, <i>E. cloacae</i> : 2, <i>C. freundii</i> : 1, <i>R. ornithinolytica</i> : 1) 2 株 colistin 耐性 | PLoS ONE 9(12): 2008-2011, e116421. |
| | イタリア 21 病院 2013-2014 カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 191 株中 178 株は KPC 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> 。その中の 76 株 (43%) がコリスチン耐性 | Euro Surveill. 19(42): pii=20939, 2014. |

資料 2. CRE のコリスチン耐性について

| | | |
|-------------|--|--|
| | ラオス、タイ、イスラエル、ナイジェリアフランスの健康人や患者から PhoP/PhoQ regulator <i>mgrB</i> の不活性化によるコリスチン耐性が出現している。 | Int J Antimicrob Agents http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020 |
| 3) リスクファクター | Colistin 長期使用 | J Antimicrob Chemother. 59: 786-790, 2007. J Clin Microbiol. 47: 1611-1612, 2009. |
| | β -lactam/ β -lactamase inhibitors の長期使用 | J Clin Microbiol. 48: 2271-2274, 2010. |
| | ICU での選択的腸管除菌 | Antimicrob Agents Chemother. 57(7): 3224-3229, 2013. Int J Antimicrob Agents 42: 565-570, 2013 |
| 4) アウトブレイク | ギリシャ、2 施設 リスクファクター：より長期入院 colistin の長期前投与あり Patient to patient transmission あり 感染症症例 (bacteremia 2, soft-tissue infections 2, VAP 1) は死亡率 100% | J Antimicrob Chemother. 59: 786-790, 2007. |
| | ギリシャ、1 施設 リスクファクター：他施設からの入院、 β -lactam/ β -lactamase inhibitors の長期使用 | J Clin Microbiol. 48: 2271-2274, 2010. |
| | 米国、2 university hospitals and 1 LTCH, Detroit, Michigan リスクファクター：より高齢、 より Imipenem に対する MIC が高い | Antimicrob Agents Chemother. 55: 593-599, 2011. |