

1. 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

平成 28 年度総括研究報告書

医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究

研究代表者：柳原 克紀（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）

研究要旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や多剤耐性緑膿菌（MDRP）等の多剤耐性菌の感染症は、従来から大きな問題となっており、解決すべき重要な課題である。最近では ESBL 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）も増加している。本研究では、国内医療機関でのそれらの多剤耐性菌の蔓延を防止するために内外の知見を集約し、個々の医療機関がマニュアルなどを作成する際に参考となる資料や指針を提供するものである。加えて、行政機関を含め地域連携ネットワークを通じて医療関連感染対策を実施するための支援ツールや今後のプランを提案する。その目的を完遂するために、医療機関における薬剤耐性菌の現状についての検討、医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究、医療機関等における感染制御に関する研究、薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究、国民の薬剤耐性に関する意識についての研究を行った。

分担研究者

大石 和徳（国立感染症研究所・感染症疫学センター・センター長）
賀来 満夫（東北大学大学院・医学系研究科・教授）
三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院・医学研究科・教授）
山本 善裕（富山大学大学院・医学薬学研究部・教授）
泉川 公一（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）
大曲 貴夫（国立国際医療研究センター・国際感染症センター・センター長）

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) や多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 等の多剤耐性菌の感染症は、従来から大きな問題となっており、解決すべき重要な課題である。最近では ESBL 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) も増加しており、わが国でもアウトブレイク事例が散見される。本研究では、国内医療機関でのそれらの多剤耐性菌の蔓延を防止するために内外の知見を集約し、個々の医療機関がマニュアルなどを作成する際に参考となる資料や指針を提供するものである。加えて、行政機関を含め地域連携ネットワークを通じて医療関連感染対策を実施するための支援ツールや今後のプランを提案する。

目的完遂のために、平成 28 年度に行った研究を以下に示す。

研究 1：医療機関における薬剤耐性菌の現状についての検討

研究 2：医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

研究 3：医療機関等における感染制御に関する研究

項目 4：薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究

項目 5：国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

B. 研究方法

医療機関における薬剤耐性菌の現状についての検討では、東北大学病院、国立国際医療研究センター病院、富山大学附属病院、愛知医科大学病院、長崎大学病院で検出された菌株を収集した。MRSA および ESBL 産生菌を 3 ヶ月間、MDRP、CRE、アシネトバクター属、肺炎球菌は 8 ヶ月間収集した。また、検体の種類、検体提出日、検出日、薬剤感受性などの菌株情報についても収集した。

医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究では、国内 5 施設における 2012 年度から 2016 年度までの過去 5 年間の注射用抗菌薬使用量を AUD (Antimicrobial Use density) および DOT (Days of therapy) を指標として解析をするためのデータベース作成を行った。

医療機関等における感染制御に関する研究では、多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況に関するアンケートを作成した。

薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究では、国内の薬剤耐性菌の疫学状況として 2014 年 9 月～2015 年 12 月の感染症発生動向調査に基づいて CRE 感染症及び MDRA 感染症を調査した。また、海外の CRE、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) の疫学状況

については、学術論文から調査して、地域的な多剤耐性菌の分布について検討した。

国民の薬剤耐性に関する意識についての研究では、全 24 問の『抗生物質に関するアンケート』を作成し(分担研究報告書 5・資料 2)、2017 年 3 月 17 日～21 日にインテグリサーチ社に登録されているモニター(医療関係者は除いた)に対してアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

医療機関における薬剤耐性菌の現状についての検討では、すでに同意能力がない、死亡している、通院していない研究対象者も含まれると考えられるため、研究の概要について情報公開を行い、研究が実施されることについて研究対象者または代諾者が拒否できる機会を保障した(長崎大学病院倫理委員会許可番号：16072509)。

また、国民の薬剤耐性に関する意識についての研究では、個人を特定できないように完全匿名化してアンケート調査を行った。

その他の研究については、個人情報等は収集せず、抗菌薬使用量のみ収集するため、倫理面への配慮は必要ない。

C. 研究結果

医療機関における薬剤耐性菌の現

状についての検討では、1,006 株の菌株を収集した。菌株の内訳としては、MRSA：359 株、ESBL 産生菌：194 株、MDRP：20 株、CRE：84 株、アシネトバクター属：138 株、肺炎球菌：211 株であった(分担研究報告書 1・表 1)。MRSA、ESBL 産生菌、MDRP、肺炎球菌では施設間で差を認めた(分担研究報告書 1・表 2)。菌株の情報についても収集し、解析中である。

医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究では、注射用抗菌薬使用量サーベイラインスの具体的な調査表を決定した。調査する抗菌薬としては、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、マクロライド系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系、グリコペプチド系、テトラサイクリン系、抗真菌薬等とした(分担研究報告書 2・表 3)。

医療機関等における感染制御に関する研究では、微生物検査、感染対策の実施内容、積極的監視培養、抗菌薬適正使用について、それぞれ質問を設け、合計 16 項目のアンケートを作成した(分担研究報告書 3・資料 1)。

薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究では、2015 年の国内における CRE 感染症の報告例が 1,669 例であることが明らかとなった。感染症の発症部位としては、尿路感染症

(33.1%)、菌血症・敗血症(24.0%)、肺炎(22.8%)の順が多かった。死亡例は59例、死亡率3.5%であった。菌種としては、*Enterobacter cloacae*(32.7%)、*E. aerogenes*(29.2%)、*K. pneumoniae*(12.8%)、*E. coli*(9.4%)の順であった。MDRA感染症は2014年9月～2015年12月に52例の届出があり、肺炎が50%と最も多かった。海外文献情報の調査では、北米、欧州、南米のCREではKPCが多いが、アジアではNDM、OXA-48が主体であった。我が国のCREはIMPが主体であり、海外と我が国でCREは異なっていた。またMDRAでは、我が国も含めてOXA-23が世界中で分布していた。

国民の薬剤耐性に関する意識についての研究では、調査依頼した21,093人のうち3390人(16.1%)から有効回答を得られた。過去12ヶ月に抗菌薬を使用したのが46.2%であり(分担研究報告書5・図1)、風邪で抗菌薬を処方されたのが45.5%であった(分担研究報告書5・図3)。また、抗菌薬の自己中断や用量用法を加減したことのある人は23.6%であった(分担研究報告書5・図4)。さらに、「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」と回答した人は40.6%であった(分担研究報告書5・図6)。また、「薬剤耐性とは、人が抗生物質に効きにくい体質や免疫、耐性をもってしまうことであ

る」という間違った認識を41.7%が持っていた(分担研究報告書5・図13)。一方で、抗菌薬についての正しい情報を得たことで抗菌薬への考え方が変わったとの回答が58.9%であった(分担研究報告書5・図10)。

D. 考察

薬剤耐性菌の菌株については、3ヶ月間という短い収集期間であったが、MRSAが359株、ESBLが194株と多くの菌株を収集することができた。一方で、多剤耐性緑膿菌およびCREについては、8ヶ月間でそれぞれ20株、84株とMRSAやESBLと比較して菌株数は少なかった。

収集した菌株については、来年度に薬剤感受性試験を行う。MRSAについては、SCC*mec* typingなどの分子疫学的解析を行い、地域による流行株の違いについても検討を行う。また、ESBLやCREについては遺伝子型を解析し、全国で同様の遺伝子型が流行しているのか、もしくは地域特異性があるのかも含めて検討を行う。肺炎球菌およびアシネトバクター属については、薬剤感受性試験結果を元に、それぞれの施設毎の薬剤耐性率を算出する。その他の菌株についても、平成29年度以降に今回収集した菌種について、感性株を含めた全菌株のMIC(Minimum inhibitory concentration)のデータ

を集積する必要があると考えられた。

医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究では、調査票の作成まで終了した。今後は本研究に参加する施設に調査票を送付し、抗菌薬の使用実態について解析を行う予定である。

医療機関等における感染制御に関する研究ではアンケート作成まで終了した。アンケートについては、まずは院内感染対策加算を取得している病院を中心にアンケートを送付する。また、院内感染対策加算を取得していない施設での感染対策の現状は不明な点が多いため、そのような施設でもアンケートを実施する予定である。

薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究では、我が国における CRE と MDRA 感染症の現状が明らかとなった。CRE については、今後増加してくることが懸念されており、継続的な調査が必要である。また、世界的な多剤耐性菌の疫学状況については、学術論文から情報を収集したが、それぞれの引用論文の調査方法が異なっているため、定量的な比較が困難であった。今後は欧州内における CPE の調査 (Grundmann H, et al. Lancet Infect Dis, 2016) のように、グローバルレベルで耐性遺伝子情報を含む耐性菌感染症の疫学調査が必要であると考えられた。

一般国民を対象としたアンケート

調査では、「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」や「薬剤耐性とは、人が抗生物質に効きにくい体質や免疫、耐性をもってしまうことである」といった誤った知識をもった人が全体の 40%程度存在することが明らかとなり、正しい知識を普及させる必要があると示唆された。一方で、抗菌薬についての正しい情報を得た場合に抗菌薬への考え方が変容するということが明らかとなっており、一般国民に向けて正しい知識を普及啓発することで効果があると考えられた。

E. 結論

我が国における薬剤耐性菌の検出状況および薬剤耐性菌感染症の現状が明らかとなった。今後は、抗菌薬の使用実態および感染制御の実態について更なる調査を行い、薬剤耐性菌と抗菌薬使用および感染制御との関連を明らかにする。また、国民における一般調査から、国民への抗菌薬の正しい知識の普及が重要であることが判明した。そのため、本研究の成果を医療機関で共有し活用するだけでなく、国民に向けた情報発信にも活用することが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

2. 表

- 1) Kanayama A, Kawahara R, Yamagishi T, Goto K, Kobaru Y, Takano M, Morisada K, Ukimura A, Kawanishi F, Tabuchi A, Matsui T, Oishi K. Successful control of an outbreak of GES-5 extended-spectrum β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term acute care hospital in Japan. J Hosp Infect 2016 93: 35-41
- 2) Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Sakanashi D, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*. J Infect Chemother 2016 22: 319-26.
- 3) Hayakawa K, Mezaki K, Sugiki Y, Nagamatsu M, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Katanami Y, Ohmagari N. High rate of multidrug-resistant organism

1. 論文発

- colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control. Am J Infect Control. 2016 44: 257-9.
- 4) Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, Ohmagari N. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL *E. coli*. J Infect Chemother. 2017 23: 117-9.
 - 5) 田代 将人、泉川 公一. CRE 感染症アウトブレイク時の対応 6. 感染症 2016 46: 37-43.

3. 学会発表

- 1) Nishimura F., Morinaga Y., Kaku N., Takeda K, Uno N., Kosai K., Hasegawa H., Yanagihara K. ASM Microbe 2016[†] Impact of clinical

- underestimated in phenotypic ESBLs by co-harboring ESBL and pAmpC」. 2016年6月18日. ボストン, アメリカ合衆国.
- 2) Kaku N, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. 16th APCCMI 「Molecular epidemiological analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by PCR-based ORF Typing (POT) method」. 2016年12月1日. メルボルン, オーストラリア.
 - 3) Higashino M, Morinaga Y, 5) 検討」. 2016年11月26日. 沖縄.
 - 6) 柳原 克紀. 第28回日本臨床微生物学会総会「微生物検査の進歩-感染症診断・制御における役割を考える-」. 2017年1月20日. 長崎.
 - 7) 小佐井 康介、柳原 克紀. 第28回日本臨床微生物学会総会「薬剤耐性菌の検出」. 2017年1月21日. 長崎.
 - 8) 村田 美香、森永 芳智、東野真志、赤松 紀彦、松田 淳一、賀来 敬仁、小佐井 康介、宇野直輝、長谷川 寛雄、柳原 克紀. 第41回長崎感染症研究会「ESBL産生 *Klebsiella pneumoniae* におけるキノロン耐性機序の解析」. 2017年2月25日. 長崎.
 - Takeda K, Kaku N, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K. 16th APCCMI 「The clinical and molecular epidemiology of ESBL-producing *K. pneumoniae* and analysis of quinolone resistance mechanisms」. 2016年12月3日メルボルン, オーストラリア.
 - 4) 石毛 昌樹、賀来 敬仁、小佐井康介、松田 淳一、柳原 克紀. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会「MRSA 菌血症の臨床的
 - 9) 山川 壽美、小佐井 康介、碓比呂子、川元 康嗣、村田 美香、赤松 紀彦、松田 淳一、賀来敬仁、柳原 克紀. 第41回長崎感染症研究会「長崎大学病院におけるIMP-1型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* の分子疫学的解析」. 2017年2月25日. 長崎.
 - 10) 大石和徳. シンポジウム「世界の薬剤耐性菌の変動と日本の感染制御のこれからの課題」: 薬剤耐性菌の世界的な現状. 日本環境感染学会 神戸, 2017年2月25日
 - 11) Oishi K. Epidemiological investigation on the nosocomial outbreaks involving

multidrug-resistant
Gram-negative bacteria during
recent years in Japan. US-Japan
ARI Panel Meeting, Seoul, 9
February 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし