

11. 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 年度分担研究報告書

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 1. 医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究

研究分担者

柳原 克紀(長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授)
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)
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)

研究協力者

小佐井 康介(長崎大学病院・検査部・助教)
賀来 敬仁(長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教)

研究要旨

感染制御において、薬剤耐性菌の検出状況を把握することは重要である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)や日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによって、薬剤耐性菌の割合を把握することは可能であるが、全国規模での薬剤耐性菌についての薬剤感受性や薬剤遺伝子などの詳細な検討はされていない。そこで、本研究では国内 5 施設からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、基質拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、アシネトバクター属、肺炎球菌の菌株を収集し、菌株の詳細な解析を行う。

A. 研究目的

感染制御において、薬剤耐性菌検出情報を把握することは重要である。我

が国では、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)や日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨

床微生物学会の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによって、薬剤耐性菌の割合については把握が可能である。

しかし、実際にどのような特性の薬剤耐性菌が全国の医療機関で検出されているかは分かっていない部分が多い。

そこで、本研究では長崎大学病院および共同研究の施設から菌株を収集し、薬剤感受性ならびに薬剤耐性遺伝子について検討する。

平成 28 年度については、菌株を収集することを目標とした。

B. 研究方法

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および菌株の情報を収集した。菌株としては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、ESBL 産生菌、多剤耐性緑膿菌(2 系統以上耐性)、CRE、アシネトバクター属、肺炎球菌の 6 種類を収集した。菌種の同定は各施設の自動同定装置もしくは質量分析器で行い、薬剤感受性については、自動同定装置もしくは CLSI の基準 (M100-S24) で判断した。

MRSA と ESBL については 3 ヶ月間、その他の菌株については 8 ヶ月間に検出された菌株を菌株保存用バイアル

に保存し、収集期間終了後に長崎大学病院検査部へ送付した。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データベースにして提出することとした。

(倫理面への配慮)

本研究は検出された菌株およびその情報を用いた。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)。

C. 研究結果

収集した菌株の総数は 1,006 株であった (表 1)。また、1 ヶ月換算での 1 病床あたりの検出菌株数についても算出した (表 2)。

1. MRSA

MRSA については、*Staphylococcus aureus* のうち、自動同定装置もしくは CLSI の基準 (M100-S24) で MRSA と同定された菌株を 3 ヶ月間収集し、359 株の菌株が収集された。1 病床あたりの菌株数では、東北大学病院と長崎大学病院がやや少ない傾向であった。

2. ESBL 産生菌

ESBL 産生菌については、自動同定装置で ESBL 産生菌と同定もしくは CLSI の基準 (M100-S24) で ESBL 産生菌疑いとなった菌株を 3 ヶ月間収集し、194 株の菌株が収集された。1 病床あたりの菌株数では、東北大学病院と富山大学病院が少なく、国立国際医療研究センター病院がやや多い傾向であった。

3. 多剤耐性緑膿菌

多剤耐性緑膿菌 (2 系統以上耐性) については、厚生労働省届出基準と CLSI の基準 (M100-S24) が異なるため、独自に以下の基準を設定した。カルバペネム系抗菌薬 (IPM 8 もしくは MEPM 8)、アミノグリコシド系抗菌薬 (AMK 32 もしくは GM 16)、キノロン系抗菌薬 (CPFEX 4 もしくは LVFX 8) のうち、2 系統以上が耐性となった菌株を対象とした。8 ヶ月間で 20 株の菌株が収集された。施設間では差がなかった。

4. CRE

CRE については、厚生労働省届出基準に該当する腸内細菌科細菌を対象として収集した。8 ヶ月間で 84 株が収集された。1 病床あたりの菌株数では、長崎大学病院が多い傾向であった。

5. アシネトバクター属

自動同定装置もしくは質量分析器で *Acinetobacter* 属と同定された全菌株を収集した。8 ヶ月間で 138 株が収集され、施設間で大きな差はなかった。

6. 肺炎球菌

自動同定装置もしくは質量分析器で *Streptococcus pneumoniae* と同定された全菌株を収集した。8 ヶ月間で 211 株が収集された。1 病床あたりの菌株数については、富山大学附属病院で少なく、国立国際医療研究センター病院で多い傾向であった。

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。2015 年の JANIS 検査部門 (全体) のデータにおいても、検体提出患者数を分母にした MRSA、多剤耐性緑膿菌、CRE の検出割合は、それぞれ 6.64%、0.07%、0.36% であり、今回の収集した菌株の割合も妥当なものであったと考えられる。

MRSA、ESBL、CRE については、施設間で 1 病床あたりの菌株数に差があった。しかし、菌株数は外来・入院患者の背景や総検体数など他の要因にも

左右される。本来であれば、感性株も含めた全菌株を収集することが望ましいが、菌株数が多くなると解析が困難になるため、肺炎球菌やアシネトバクター属以外の菌種については全菌株の収集は行わなかった。そのため、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。

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。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。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。

E. 結論

1,006 株の菌株を収集し、平成 28 年度の目標は達成された。来年度は、収集した菌株の薬剤感受性や遺伝子について詳細な解析を行う。また、薬剤感性株も含めた全菌株の MIC について収集する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 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, 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 菌血症の臨床的検討」. 2016年11月26日. 沖縄.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1. 収集した菌株

施設名	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	合計
病床数	1225	781	612	900	861	
MRSA	75	84	59	82	59	359
ESBL	20	67	15	48	44	194
多剤耐性緑膿菌	3	7	6	2	2	20
CRE	5	11	3	8	57	84
アシネトバクター 属菌	48	17	10	24	39	138
肺炎球菌	65	87	7	28	24	211
合計	216	273	100	192	225	1006

表2. 1病床あたりの検出菌株数(1ヶ月換算)

施設名	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	平均	S.D.
病床数	1225	781	612	900	861		
MRSA	0.020	0.036	0.032	0.030	0.023	0.028	0.006
ESBL	0.005	0.029	0.008	0.018	0.017	0.015	0.009
多剤耐性緑膿菌	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000
CRE	0.001	0.002	0.001	0.001	0.008	0.002	0.003
アシネトバクター 属菌	0.005	0.003	0.002	0.003	0.006	0.004	0.002
肺炎球菌	0.007	0.014	0.001	0.004	0.003	0.006	0.005