

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

4. 薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究

研究分担者

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）

**研究要旨**

感染症発生動向調査では、2015 年 1 月～12 月のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; CRE)感染症の報告例は 1,669 例で、患者の年齢中央値は 76 歳であった。感染症カテゴリーでは、尿路感染症 33.1%、菌血症・敗血症 24.0%、肺炎 22.8%の順であった。死亡例は 59 例（3.5%）であった。菌種は *Enterobacter cloacae* 32.7%、*Enterobacter aerogenes* 29.2%、*K. pneumoniae* 12.8%、*E. coli* 9.4%の順であった。多剤耐性アシネトバクター(multi-drug resistant Acinetobacter; MDRA)感染症は 2014 年 9 月～2015 年 12 月までに 52 例の届出があった。年齢中央値は 73 歳であった。感染症カテゴリーでは、肺炎が 50.0%と最多で、*Acinetobacter baumannii* が 94.3%を占めた。

海外文献情報の調査では、北米、欧州、南米の CRE では KPC が広域に拡散している。欧州では NDM, OXA-48、北米では NDM, VIM, IMP も認められる。アジアでは NDM, OXA-48 が主体である。一方、MDRA では OXA-23 は世界中に分布し、北米には OXA-72, 南米には OXA-72, OXA-239, OXA-469 が分布している。わが国の CRE は IMP が主体で、MDRA は OXA-23 が主体である。

**A. 研究目的**

有効な抗菌薬のほとんど残されていない超多剤耐性菌（superbugs）の

世界的な拡大は、未だ臨床現場での多剤耐性菌の分離頻度が低いわが国にとっては大きな脅威である。2010年9

月には大学病院における多剤耐性アシネトバクター(MDRA)感染症のアウトブレイク、2014年3月には大規模医療機関におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症のアウトブレイクが発生した。このような状況を鑑み、2014年9月からはMDRA及びCRE感染症が感染症法上の5類全数把握疾患となった。さらに、2016年4月には日本政府は薬剤耐性(AMR)対策アクションプランを公表した。

カルバペネム耐性の機序としては、カルバペネマーゼ産生が最も重要であり、そのうち、クラスAでは*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)、クラスBではメタロラクタマーゼ(MBL)であるNew Delhi metallo-lactamase (NDM)、IMP等があり、クラスDではOXA型のカルバペネマーゼがある。一方、カルバペネム耐性の*Acinetobacter baumannii*はMBL, OXA型のカルバペネマーゼによっている。

本研究の目的は、1)わが国における感染症発生動向調査における薬剤耐性菌の疫学状況の把握、2)海外のCRE, MDRAの疫学状況を把握することである。

## B. 研究方法

### 1) 国内の薬剤耐性菌の疫学状況

2014年9月～2015年12月の感染症発生動向調査に基づくCRE感染症及びMDRA感染症の疫学状況について記述する。

### 2) 海外のCRE, MDRAの疫学状況

海外の多剤耐性菌の疫学状況について、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記述する。

## C. 研究結果

### 1) 国内の感染症発生動向調査

#### 1. CRE 感染症の感染症発生動向

2015年第1週(1月1日)～第53週(2016年1月3日)の報告例は1,669例で、このうち死亡例は59例(3.5%)であった。性別は男性が1,042例(62.4%)、診断時の年齢は中央値76歳(四分位値66-83歳)で、65歳以上の高齢者が1,307例(78.3%)であった。一方、10歳未満の小児は37例あり、そのなかでは0歳児が最も多く18例あった。感染症カテゴリーでは、尿路感染症33.1%、菌血症・敗血症24.0%、肺炎22.8%の順であった。また、24.9%が血液からの菌が分離された。1,669例のうち菌種が判明した1,600例では、*Enterobacter cloacae* 32.7%、*Enterobacter aerogenes*

29.2%、*K. pneumoniae* 12.8%、*E. coli* 9.4%の順であった。

感染地域は国内が1,656例(99.2%)、国外が4例(0.2%、中国2、台湾、ネパール各1)であった。

## 2. MDRA 感染症の感染症発生動向

2014年第38週(2014年9月19日)～2015年第53週(2016年1月3日)までに52例の届出があった。男性が36例(69.2%)であり、診断時の年齢中央値は73歳(範囲0-94歳)、70歳以上が32例(61.5%)を占めた。感染症カテゴリーでは、肺炎26例(50.0%)と最多で、次いで菌血症・敗血症5例(9.6%)、尿路感染症2例(3.8%)であった。検体については喀痰が34例(65.4%)と最多で、次いで血液8例(15.4%)、尿4例(7.7%)であった。菌種については、菌種名が正しく記載されていたものは35例(67.3%)であり、そのうち *Acinetobacter baumannii* が33例(94.3%)とほとんどを占め、*Acinetobacter iwoffii* 2例(5.7%)であった。感染地域は、47例(90.4%)が国内で、国外は4例(7.7%)で、中国3例、韓国1例であった。

## 2) 海外の薬剤耐性菌の疫学状況

### 1. 海外におけるCREの分布

欧州における調査では Carbapenemase-producing

*K. pneumoniae*(*K.pn*)の927株中、393株(42%)にKPC遺伝子、53株(38%)にOXA-48-like遺伝子、113株(12%)にNDM遺伝子、68株(7%)にVIM遺伝子が検出された(Grundmann H, et al. Lancet Infect Dis Nov 2016)。Carbapenemase-producing *E. coli* 77株中、43株(56%)にOXA-48-like遺伝子、20株(26%)にNDM遺伝子、14株(18%)にKPC遺伝子が検出された。また、KPCはギリシャ、イスラエル、イタリア、ポルトガルにおいて陽性頻度が高く(全体で31.5%)、NDMはモンテネグロ、セルビアで陽性率が高率であった(全体で7.7%)。

南米、ブラジルでは、2006年にKPC-2が検出された。2011年に6.8%であったが2013年には35.5%まで増加し、カルバペネム耐性菌の96%でKPC-2が検出された(Bartolletti F, et al. Emerg Infect Dis, 2016)。コロンビアでは193株の*K.pn*のうち62%がCG258(ST258)に属しており、CG258の86%がKPC-3を保有し、非CG258の75%がKPC-2を保有していた(Ocampo AM, et al. Antimicrob Agents Chemother, 2016)

アジアでは、パキスタンの軍病院での研究では carbapenemase-producing(CP)-CREの保菌が18.5%であり、NDMが最も高頻度とされている。ネパールでは、

CP-CRE の頻度は 18%と高い,NDM が最も高頻度とされている。タイでは E.coli の 0.9%, K. pn の 4.9%がカルバペネム耐性であり、OXA-48, NDM-1 が検出している。ベトナムでは、K. pn 15%がカルバペネム耐性であり、NDM が最も高頻度とされている(Hsu L-Y, et al. Clin Microb Rev,2017)。

## 2. 海外におけるMDRAの分布

欧州では、ギリシャにおいて OXA-23 陽性 MDRA 株が 2011～2013 年に漸増し、コリスチン、ティガサイクリン耐性を有する株が出現している (Mavroidi A, et al. J Med Microb,2015)。フランスでは OXA-23 陽性株が 82%, OXA-24 陽性株が 11%, OXA-58 陽性株が 7%とされている (Jeannot K, et al. PLoS One, 2014)。米国では 21 株中、OXA-23 陽性が 57%, GES 型遺伝子は 95%に陽性であった (El-Shazly S, et al. Int J Infect Dis, 2015)。メキシコの MDRA では OXA-72, OXA-239, OXA-469 遺伝子が検出された (Gonzalez-Villoria A, et al. AAC, 2016)。南米の MDRA 株では OXA-23 遺伝子が主体で、ST は ST79, ST25, ST15 に属していた (Rodriguez CH, et al. JMM, 2016)。

最近の MDRA に関するレビューによれば (Hsu L-Y, et al. Clin Microb Rev,2017)、インドでは国内サーベイ

ランスデータは無いが、概ねアシネトバクター株の 40%以上がカルバペネム耐性株であり、OXA がその主要耐性遺伝子であるとされている。パキスタンでは、MDRA は院内感染の主要な原因菌であり、OXA-23 遺伝子が高頻度である。タイで 2015 年に分離されたアシネトバクター菌の 74%がメロペネム耐性で、カルバペネム耐性は OXA23 遺伝子を保有している。

## D. 考察

今回、世界的な多剤耐性菌の疫学状況について学術論文から情報収集し、地域的な多剤耐性菌の状況についてまとめた。しかしながら、それぞれの引用論文の調査方法は異なっていることから、定量的な比較は困難である。しかしながら、欧州内におけるCPEの調査 (Grundmann H, et al. Lancet Infect Dis, 2016) では、各国間のCPE検出頻度の比較が可能になっている。今後、グローバルレベルでの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。

## E. 結論

北米、欧州、南米のCREではKPCが広域に拡散している。欧州ではNDM, OXA-48、北欧ではNDM, VIM, IMPも認めら

れる。アジアではNDM, OXA-48が主体である。一方、MDRAではOXA-23は世界中に分布し、北米にはOXA-72, 南米にはOXA-72, OXA-239, OXA-469が分布している。わが国のCREはIMPが主体で、MDRAはOXA-23が主体である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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  $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term acute

care hospital in Japan. J Hops Infect 2016 93: 35-41

##### 2. 学会発表

- 9) 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

- 10) 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.

#### A. 知的財産権の出願・登録状況

平成 28 年度は、なし