

医療機関における多剤耐性菌の感染制御に関する研究

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

薬剤耐性（AMR）対策アクションプランの「感染予防・管理」に関連して、現時点では我が国ではまだ検出率の少ないカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）の感染対策をどのように行っていくかは、早急に解決すべき重要な問題である。本研究では、一般の細菌検査室でも実施可能な 10 cm 径の培地に薬剤感受性検査用のディスクを配置して、有効に菌の産生する -ラクタマーゼの型を鑑別する方法について考案し、評価した。複数の -ラクタマーゼを産生する菌においても、おおむね良好に鑑別が可能であったが、今後さらに菌株数を増やして検討を行う必要がある。また、CRE が検出された場合の「アウトブレイクに準じた対策」について、海外の報告例をもとに、実用的なフローチャート形式にまとめた。感染対策上は CRE の中の、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌に対して厳重な感染対策を執るべきと考えられた。

研究協力者

井口光孝

名古屋大学大学院医学系研究科 / 助教

A. 研究目的

1) 一般の細菌検査室で実施可能な標準的カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）検出法の確立

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）や多剤耐性アシネトバクター（MDRA）などの多剤耐性菌の世界的蔓延が問題となってきた状況の中で、我が国でも薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが策定され、国として薬剤耐性菌に対する対策方針が打ち出された。その中で「感染予防・管理」も重要な一項目となっている。我が国での CRE の検出率は、諸外国に比べ低い方であるが、CRE が厳重な接触感染地策を実施すべき対象菌である。CRE の感染対策の困難さの一つは、現在のサーベイランスの基準で特定される CRE の中には、薬剤感受性が比較的良好で治療の選択肢も多い株も含まれてくるため、どのように分類して感染対策をとるべきかが判らないところにある。こうした問題点

の解決方法の一つとして本研究では、一般の細菌検査室でも実施が可能なディスク法をベースにした -ラクタマーゼ産生の分類法について検討する。

2) CPE 検出時の感染対策

厚生労働省からの通知医政地発 1219 第 1 号「医療機関における院内感染対策について」によれば、CRE を検出した場合は、保菌も含め 1 例目の検出をもって、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、多剤耐性アシネトバクター（MDRA）、多剤耐性緑膿菌（MDRP）と同様にアウトブレイクに準じた対策をとるよう記されている。欧米諸国と比較すると、我が国では CRE の検出頻度は低い、検出から感染対策、治療をどのように考えていくかは、海外の報告を参考に組み立てていく必要がある。本研究では、海外の報告をもとに CRE、特に CPE が検出された場合の感染対策のフローチャートを作成する。

B. 研究方法

1) 対象と方法

a) CPE 検出法

腸内細菌科が疑われるグラム陰性菌で、CTX-MIC>1μg/mL, または CTRX-MIC>1μg/mL, または CAZ-MIC>1μg/mL のいずれかの条件を満たす株が対象となる。Muller-Hinton 培地に菌を接種し、図 1 に示すように薬剤感受性用ディスクを配置する。ディスク周囲の発育阻止円の形状変化で、菌が持つ β-ラクタマーゼの型を鑑別する。地域連携ネットワークで交流のある名古屋第二赤十字病院でも使用して評価を行った。

b) CPE 検出時の感染対策

CRE による院内感染アウトブレイクの国内および海外の文献を医中誌 WEB (国内) および PubMed (海外) により抽出した。アウトブレイクを終息させた報告より有効な感染対策を抽出し、アウトブレイク時の対応フローを作成した。

倫理面への配慮 患者情報のない検体を取り扱うため、倫理面で配慮すべき点は無い。

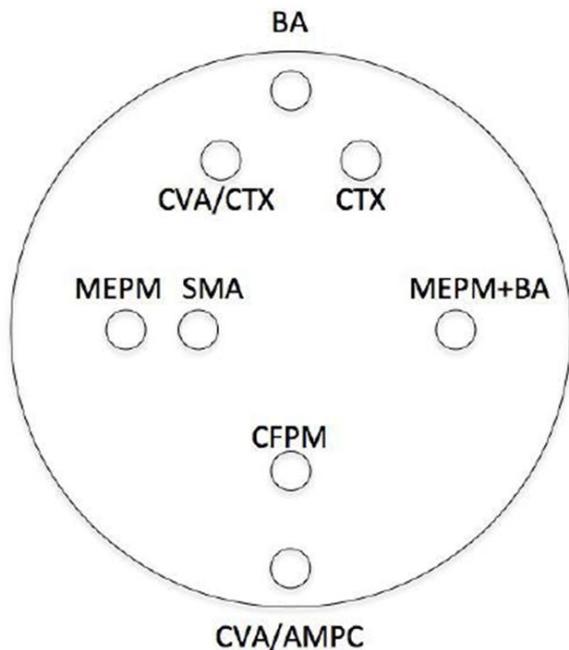


図 1. 薬剤感受性ディスクの配置

C. 研究結果

1) CPE 検出法

前記のような第 3 世代セファロスポリンの MIC の基準を満たす菌株について新しいディス

ク法を使用し評価を行った。評価した株数が少なく評価は暫定的であるが、複数の β-ラクタマーゼ産生する菌の β-ラクタマーゼの型を鑑別することができた (図 2, 3)。今後はさらに株数を増やして評価を行う。

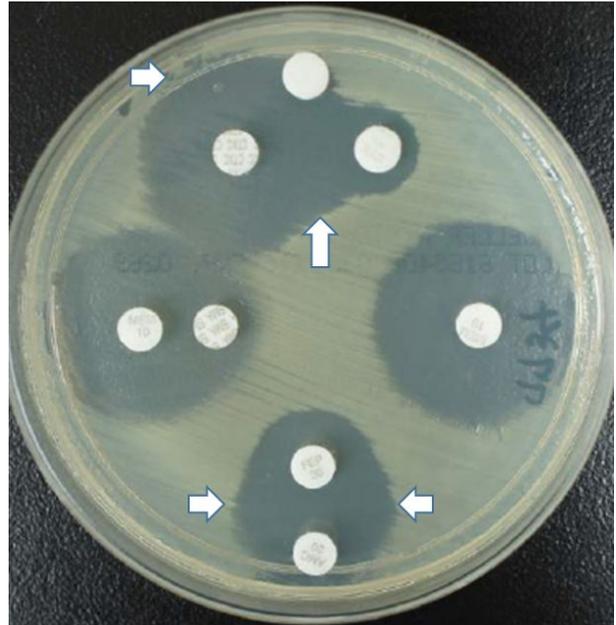


図 2. *C. freundii* 株 (AmpC+ESBL)

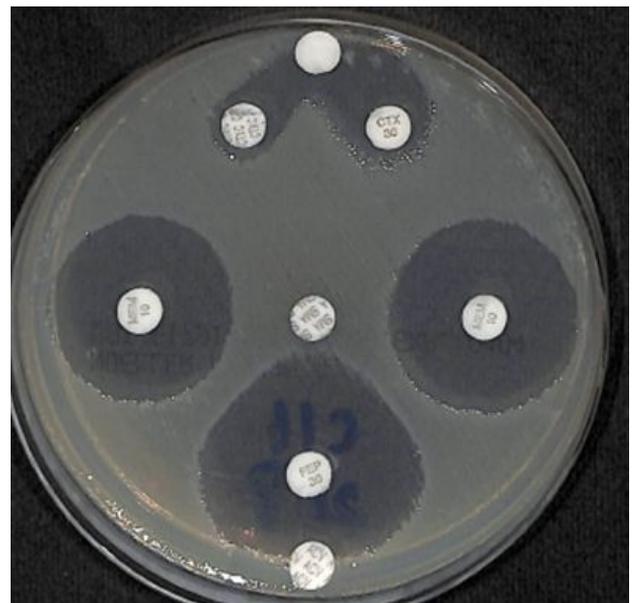


図 3. *E. cloacae* 株 (AmpC+メタロ)

2) CPE 検出時の感染対策

欧米の CRE のアウトブレイクの報告は、大部分が CPE、特に KPC 型カルバペネマーゼ産生菌のものであるが、近年 NDM 型や OXA-48 型のア

アウトブレイクの報告も見られてきていた。これらの報告の中で、実践した感染対策の要素が明確な報告はKPC型カルバペネマーゼ産生菌のものが多かった。我が国では、メタロ-ラクタマーゼであるIMP型の産生菌が多いのであるが、取るべき感染対策については大きな差はないと考えられ、整理することとした。

KPC型カルバペネマーゼ産生菌のアウトブレイクを終息させるために有効であった感染対策は、有効性のある感染対策を列挙すると表1のようになる。最も重要な要素は、積極的な保菌調査、嚴重な手指衛生の遵守を含む接触感染対策の強化、環境・物品管理の強化となる。積極的保菌調査ではCREの場合、患者の糞便又は直腸スワブを用いて、潜在的な保菌者を検出して適切に感染対策をとる上で必須である。接触感染対策は患者の個室管理、嚴重な手指衛生（90%以上の高い遵守率）、個人防護具の着用、スタッフコホーティング、抗菌薬適正使用などの要素を組み合わせる bundle として適用するのが必要になる。CPEによる消化管内視鏡、泌尿器内視鏡、シンクを介したアウトブレイクも報告されており、環境や医療器具管理の強化も重要である。CPEを漏れなく検出・区別する検査システムの構築とともに、これらの感染対策

を bundle として実践していくことが必要である。これをより実践的にフローチャートの形で書くと、図4のようになる。

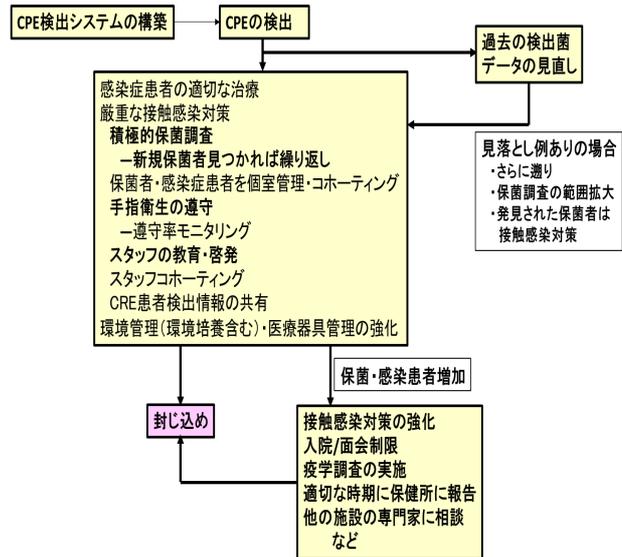


図4. CPE発生時の対応のフローチャート

嚴重な感染対策をとっている間も、保菌調査を行い新たな電波がないかの確認が必要である。多数の保菌者発生がある場合は、保健所にも適切なタイミングで保健所に報告し、また地域連携を通じて外部からの支援を受けられるよう、普段から体制作りをしておくと考えられる。こうした感染対策のフローチャート等の資料は、日本環境感染学会の多剤耐性菌感染制御委員会が作成する、「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第2版」に掲載される予定である。

#### D. 考察

##### 1) CPE 検出法

今回評価中のディスク法を用いた -ラクタマーゼ産生菌の型別判定法は、細菌検査室で一般に使用している 10cm 径の Muller-Hinton 培地を使用し、市販の薬剤感受性ディスクを用いて低コストで実施できる点である。また、図2, 3に示すように複数の -ラクタマーゼ産生菌も概ね良好に判別することができた。しかしながら、阻止円の形状変化による判定には慣れが必要であり、時にメタロ -ラクタマーゼ産生

<p>1. 積極的な保菌調査</p> <p>1-1. 糞便・直腸スワブ検体を用いる</p> <p>1-2. 対象: ハイリスクな患者、CREの検出率の高い地域や施設からの患者、同じ病棟の入院患者等</p> <p>1-3. 水平伝播があった場合は、繰り返し施行</p> <p>1-4. 医療従事者や家族の保菌調査については原則不要</p> <p>2. 過去の検出菌のチェック(見落としがないかを遡って調査)</p> <p>3. 感染対策のケアバンドルの強化</p> <p>3-1. 患者は個室収容・接触感染対策(必要なら同じCREが検出された患者をコホーティング)</p> <p>3-2. 手指衛生の強化</p> <p>3-3. 個人防護具などの単回使用、共用物品の個人使用の徹底</p> <p>3-4. 患者の個室に入る医療従事者を限定</p> <p>3-5. 抗菌薬の適正使用</p> <p>4. 環境管理の強化</p> <p>4-1. 環境汚染の防止・環境消毒回数の増加</p> <p>4-2. 医療器具管理の強化</p> <p>5. 患者移動、再入院時の注意</p> <p>5-1. 情報共有: 電子カルテ上のflaggingなど</p> <p>5-2. 保菌がわかっている場合: 直ちに接触感染対策</p> <p>5-3. 過去の保菌歴のある患者の再入院: 接触感染対策をとり保菌調査実施</p> <p>6. 水平伝播が続く時</p> <p>6-1. 外部に援助を求める(保健所には適切なタイミングで報告)</p> <p>6-2. スタッフコホーティング</p> <p>6-3. 病棟閉鎖、面会制限 など</p>
--

表1. CPEアウトブレイク時の感染対策

の判定に迷う場合もあった。今後さらに菌株数を増やして評価が必要である。また、判読の精度についての評価も必要と考えられた。

## 2) CPE 検出時の感染対策

海外での KPC 型カルバペネマーゼ産生菌のアウトブレイク時の感染対策の報告をもとに、CPE 検出時の感染対策についてまとめた。現場でも実際に適用しやすいように、対策をフローチャートの形式でまとめた。現在の日本の CRE のサーベイランスの定義では、CPE 以外の感受性の比較的良好な菌も入ってくることになり、厚生労働省の推奨する保菌も含め 1 例をもって「アウトブレイクに準じた対応」をどういった菌に対して行うかが判定しにくいと考えられる。CRE の中で CPE は特に、酵素の産生量や感染症を引き起こす菌量によって耐性度が変化しうること、プラスミドによって菌種を超えてカルバペネマーゼ遺伝子が拡散する可能性があることから、感染対策上の重要度が異なり、重み付けして対策をとるべきだと考えられる。今後適正な感染対策上の基準を作成するためには、CRE が感染症をきたした症例で、その治療を含めた臨床像の解析が必要と考えられた。

## E. 結論

細菌検査室で日常的に実施が可能な、ディスク法を用いた  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の型別判定法を考案し、評価した。概ね良好な結果であったが、判定には一定の経験が必要と考えられ、さらに菌株を増やして評価することが必要と考えられた。

CPE 検出時の感染対策を、欧米での CPE でのアウトブレイク事例の報告をもとにフローチャートの形式で作成した。この成果は日本環境感染学会の多剤耐性菌感染制御委員会が作成する、「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第 2 版」に掲載される予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1)八木哲也：カルバペネム耐性腸内細菌科細

菌について, HosCom, 2016; 13(2): 1-7.

2)八木哲也:カルバペネム耐性腸内細菌科細菌に対する感染対策, 化学療法の領域, 2016; 32: 2047-56.

## 2. 学会発表

1)八木哲也：カルバペネム体制腸内細菌の危機管理, 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会他 2 合同, H28.11.24 - 26, 沖縄

2) 八木 哲 也 :Trend of antimicrobial resistance in Japan, 第 28 回臨床微生物学会総会, H29.1.20. -22, 長崎

3)八木哲也：医療機関での多剤耐性菌対策再考一名大病院での取り組みも含めて一, 第 28 回臨床微生物学会総会, H29.1.20. -22, 長崎

## 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

