

地域サーベイランスに基づいた薬剤耐性対策

大毛宏喜（広島大学病院・感染症科・教授）

研究要旨

薬剤耐性菌は地域毎に蔓延状況が異なるとされている。このため国レベルでのサーベイランスと平行して 地域レベルでのサーベイランスが求められる。さらに集積したデータをもとに、対策を立案する必要がある。広島県で行っている地域サーベイランスは、広島大学内にプロジェクト研究センターを置き、菌株の収集と解析を行っている。それをもとに広島大学病院で薬剤耐性対策を立案・実行し、最終的に地域レベルの対策につなげることを試みている。全ての都道府県で、地域ごとのサーベイランスと対策実施が出来ることが望ましいが、ネットワーク構築、解析実施機関、資金面での課題がある。

A. 研究目的

薬剤耐性菌は国際的な問題であるが、地域間の差が大きい点が課題である。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae) を例に取ると、OXA、KPC、NDM などメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼが多種類あり、各国で流行株が異なる。我が国では主に IMP 型のメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼが検出されている。さらに同一国の中でも菌種や分離頻度は異なる。広島で最初に分離されたのは IMP-6 型で、その後近畿地方で分離されたのは IMP-34 型であった。

メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼの型だけでなく、分離頻度も地域差がある。広島大学病院では IMP-6 産生株は、分離された全ての大腸菌の内 0.1% 程度であるが、最近国内の特定の地域で、高齢者施設を中心に 10% を越える入院患者が IMP-6 型メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼを産生する大腸菌を保菌していたことが判明している。

このように地域間で薬剤耐性菌の蔓延状況は異なり、我が国で薬剤耐性対策を推進する上で、国レベルのサーベイランスのみならず、地域毎でのサーベイランスが不可欠と考える。今回広島県で実施している地域サーベイランスシステムを活用し、薬剤耐性対策の推進モデル構築を試みた。本研究では地域サーベイランス

をどのように活用し、その結果を薬剤耐性対策にどう生かすのか、各地域で実践する上での課題は何かを調査することを目的とした。

B. 研究方法

1) 地域サーベイランスシステムの評価

広島大学公認の組織である「広島大学院内感染症プロジェクト研究センター」を中心とした地域での菌株収集と疫学解析の仕組みが既に存在する。このセンターでの薬剤耐性サーベイランス機能の評価を行った。

2) 広島大学病院での AMR 対策

薬剤耐性対策を地域レベルで行う前提として、モデルとなる実践方法を広島大学院内で構築した。本手法の有効性と問題点を検討した。

3) 地域レベルでの対策

2) で実践した手法を地域レベルで活用するための課題を検討した。

C. 研究結果

1) 地域サーベイランスシステムの評価 (図 1)

広島大学院内感染症プロジェクト研究センターは、県内 19 施設から菌株の収集を行っている。対象菌株は MRSA、緑膿菌、ESBL 産生菌、その他耐性傾向の強い菌、である。これらの菌株で、分子疫学解析、耐性機序解明、データベ

ーす化を行っており、その結果を施設にフィードバックするとともに、県内全体の薬剤耐性状況を経時的に監視している。

この仕組みに必要な要素は、基礎研究機関、臨床医、臨床検査技師のネットワークである。基礎研究機関は広島大学の細菌学講座が中心となることで機能している。臨床医は広島大学病院の感染症科医師が担当する。臨床検査技師のネットワークは、既存の研究会組織を活用するとともに、構成員はそれぞれ大学の細菌学講座で一定期間研究を行っている。

院内感染症プロジェクト研究センターでは、送付された菌株のパルスフィールドゲル解析や、次世代シーケンサー、質量分析を用いた分析を通じて、院内感染の有無や耐性遺伝子の状況を基にした耐性機序の解明を行っている。我が国で最初に IMP-6 型のメタロ βラクタマーゼ産生を報告したのは、このサーベイランスシステムであった。

IMP-6 のような新規の耐性機序が判明すると、データベース化された菌株の後方視的検討が可能になる。2,000 株を越える ESBL 産生菌のデータベースの解析により、過去に IMP-6 産生株が 16 株存在していたことが明らかになった。これは過去数年間に渡って新規の CRE が広島県内の複数の医療機関で水面下に検出されていたことを意味する。耐性菌の単発の分離にとどまらず、遡っての耐性菌蔓延状況を知るためには、このようなデータベース化が不可欠である。院内感染症プロジェクト研究センターの地域サーベイランスシステムが機能した一例と言える。

またこの地域サーベイランスには行政も関与している。広島県感染症・疾病管理センターは県の行政機関であり、県内全体の感染対策を担っている。プロジェクト研究センターの複数の構成員は、県から専門委員を委嘱されており、耐性菌情報の相互伝達を行っている。また専門員には医師会の役員も加わり、大規模医療機関だけでなく、医療法人や社会福祉法人の関連医療機関での薬剤耐性対策を視野に入れている。

さらに広島県は NPO 法人ひろしま感染症ネットワークを設立しており、県内での薬剤耐性対

策を推進するために中心となる人材育成を行っている。本法人の役員には、プロジェクト研究センターのメンバーが複数入っている。以上の組織とネットワークの構築により、有機的なサーベイランスが可能になっている。

一方、他の地域で同様のサーベイランスシステムを構築するには課題も存在する。一つは資金面で、経年変化を評価したり、データベースの解析を後方視的に行うには、継続的な資金が必要である。公的な資金ではなく、大学や各種外部資金で運営しているが、将来的な継続は不透明である。

また人材とネットワークが重要である。基礎医学教室、臨床医、臨床検査技師、行政、医師会が機能的に連携しなければならない。これはサーベイランスだけにとどまらず、その結果を基に対策を推進する上でも必要な要素である。今後他の地域でサーベイランスを行う場合は、組織間の良好な関係と人材育成が重要と考える。

## 2) 広島大学病院での AMR 対策

広島大学病院では国の薬剤耐性アクションプランに連動させた、独自の指針を 2016 年 5 月に策定した。指針の主な項目は、抗微生物薬の適正使用推進、薬剤耐性状況の監視、院内感染対策、地域レベルでの対策ネットワークの構築、である。この中で抗微生物薬適正使用について述べる。

主要な感染症の診断、治療に関して、院内統一の「抗微生物薬使用プロトコル」の作成を行った。抗微生物薬の適応、必要な検査、薬剤選択、投与方法、投与期間、治療中の薬剤変更、投与終了基準、無効時の対応などをルール化し、院内全体で診療科に関係なく標準化した抗微生物薬使用を推進することを目的としている。

検査ではカルバペネム系薬など広域薬の使用前の血液培養など必須の検査項目を定め、安易な empiric 治療を防いでいる。また薬剤選択は、毎年更新するアンチバイオグラムを基に行っている。救急・集中治療領域からプロトコルを作成し、肺炎、尿路感染、腹腔内感染（胆道感染、腹膜炎）、細菌性髄膜炎、皮膚軟部組

織感染症を対象とした。疾患によっては重症度分類をプロトコールに記載し、推奨薬剤を変えた。また薬剤変更は培養結果による修正を原則としている。プロトコールの作成は、主要診療科の代表者によるワーキンググループで討議・決定し、院内感染対策の委員会で承認することとした。

当院独自の指針の成果目標は、国のアクションプランに準じているが、薬剤耐性状況に応じて多少目標を変えている。達成度評価の面で課題となっているのは内服抗菌薬の処方状況である。現時点では外来の処方量を正確に把握するのが困難な場合があり、今後の検討課題である。

### 3) 地域レベルでの対策

院内感染防止対策加算により、多くの医療機関で感染対策の素地が出来上がった一方で、薬剤耐性菌による院内感染事例が、医院や高齢者施設で発生した場合、その対処は容易でない。広島県では、医院でMRSAの多発事例が発生し、外来患者の一部は重篤な敗血症に陥った。直ちに保健所の立ち入りによる指導が行われたが、感染対策マニュアルの整備や原因解明と対策の立案を、医院の医師が一人で行うのは困難であった。そこで地域の中核医療機関の感染制御チームメンバーが訪問し、支援を行った。

この事例を教訓に、広島県では県内で薬剤耐性菌による院内感染事例が発生した時に備えて、支援チームの整備を進めている。県内を複数の地区に分け、それぞれの地区の中核医療機関（感染症指定医療機関が中心）の感染制御チームが有事に支援を行う仕組みを、県主導で構築している。県と支援医療機関、さらに地区医師会の3者による覚書を交わし、報酬や二次感染の際の補償など細部を詰めた。そして支援チームの標準化を図るために、NPO法人ひろしま感染症ネットワークで研修会を行っている。加えて、平時より地区医師会と支援チームとの連携を強化する目的で、お互いの顔が見える研修会の開催を予定している。この仕組みは県が主導することで実現可能であった。しかし前例がないため、支援チームに対する補償など、課題

が多い。

### D. 考察

薬剤耐性対策を国として推進するには、地域別のデータが必要である。それは耐性状況に地域差があること、局地的な蔓延が潜んでいることなどが理由である。これらを全国サーベイランスで実の把握するには限界がある。JANISのサーベイランスは、それぞれの施設の薬剤感受性データを基に提出している。ステルス型のCREが検出困難であることはこれまで発表してきたが、近年の自動測定機器、特に迅速診断機器は必ずしも正しく検出できていない。

広島県で行っているサーベイランスの特異な点は、例えばESBL産生菌と判定された菌株そのものを基礎研究室に送付し、集中的に分子疫学解析を行う所にある。このためCREの見落としがないだけでなく、新規の耐性菌が検出された際に後方視的な解析が可能となる。広島大学で最初IMP-6産生株の分離を発表した際は、稀で特殊な菌という評価を受けた。しかし後方視的に相当数の検出が明らかになり、しかも近畿地方から供与を受けた菌株とgenotypeが近似していることが明らかになった。この結果を受けて、水面下で広がっていることを警告する中で、複数の医療機関でのアウトブレイクが発生した。これを機にCREは5類感染症としての届出基準ができた。

ただし菌株の収集と分子疫学解析はどこの地域でもできるものではない。平成29年3月の厚労省通知で、指定された耐性菌は医療機関より地方衛生研究所に菌株を提出し、遺伝子解析を行うことが決定した。地域レベルでの耐性菌の拡がりを把握するのに重要な手段と考える。この仕組みを有効にするには、前述した各医療機関や外部委託の検査センターにおける、最小発育阻止濃度の測定法の標準化が必要である。

次に得られたサーベイランスデータを、どう生かすかが課題である。その地域特有の耐性菌の拡がりに応じて、地域独自の対策が求められる。広島大学病院内でのアンチバイオグラムは、地域全体に共通のものではない。ここでも薬剤

感受性の検査方法の標準化の問題が浮かび上がってくるが、今できることとして、JANIS データの地域別分類によるアンチバイオグラムを作成し、感染防止対策加算算定医療機関だけでなく、医院や高齢者施設にも還元するのモ一法と考える。

当院で作成している抗微生物薬使用プロトコールは、院内の一部の感染症のみが対象で、しかも注射用抗微生物薬の適正使用に限っている。地域別アンチバイオグラムを基にした、抗菌薬適正使用は、内服抗菌薬が中心であり、医院全体に周知し遵守を促すのは容易でない。しかし、現在準備が進んでいる比較的シンプルな抗菌薬使用の手引きは有効と考えられ、あとはどう地域毎にアレンジするかであろう。広島大学院内感染症プロジェクト研究センターのような核になる組織があれば、地域の特性に合ったアレンジを、国の方針に沿って策定することができる。この点からも、各地域に同様のシステムを構築し、薬剤耐性状況・アンチバイオグラムに基づいたプロトコールの策定が望ましい。

もう一つ重要なのは内服抗菌薬の使用状況把握である。本研究では検討を行うことが出来なかったが、プロトコール作成を行う上で抗菌薬使用状況の把握が必要である。現在試みているものの県内全体の把握は困難を伴う。今後の監視システムの構築に期待する。

最後に院内感染対策の支援について述べる。医院や高齢者医療施設での薬剤耐性対策は進んでいない。既に蔓延の報告が散見されるように、この領域への支援が次の課題である。広島のように県主導で、感染症指定医療機関および協力医療機関と地区医師会を結びつけて、有事の支援体制を整える手法は、一つの案と考える。支援する側のレベル向上と標準化が重要であることは前述した。仕組みとともに人材育成を推進しなければならない。

## E. 結論

薬剤耐性対策における地域サーベイランスの有用性と課題を述べた。国の施策に連動した対策を地域レベルで推進するには、行政と一体となったサーベイランスであることが望ましい。課題も多い中で、モデル地区となるよう工夫を重ねていきたいと考えている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 桑原正雄, 大毛宏喜, 他: 健康危機管理対策専門委員会調査研究報告書, 広島医学, 2016; 69 (12) 886-898
- 2) 梶原俊毅, 繁本憲文, 大毛宏喜: 尿路感染症における Choosing Wisely, レジデントノート, 2016; 18 (13) 2407-2414

### 2. 学会発表

- 1) 大毛宏喜, 梶原俊毅, 嶋田徳光, 繁本憲文, 原稔典, 小野寺一, 木場由美子, 長岡里枝, 奥村由美子, 古霜麻紀, 横崎典哉, 鹿山鎮男, 菅井基行: 薬剤耐性グラム陰性菌感染症診療の現状と課題, 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) 長岡里枝, 小野寺一, 木場由美子, 原稔典, 城市由美子, 古霜麻紀, 梶原俊毅, 繁本憲文, 鹿山鎮男, 横崎典哉, 菅井基行, 大毛宏喜: カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌における検出法の比較検討, 第 29 回日本外科感染症学会総会・学術集会, H28.11.30.-12.1, 東京

## 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

図 1. 広島大学院内感染症プロジェクト研究センターの位置づけと他の組織との連携



