

I. 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 29 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、①医療機関における薬剤耐性菌の現状、②臨床分離肺炎球菌の疫学解析、③医療機関等における感染制御、④医療機関における抗菌薬の使用実態について検討を行った。また、疫学情報の活用について⑤耐性菌に対する感染制御策の実態について検討した。そして、AMR 対策で重要な知識の普及について調査するために、⑥国民の薬剤耐性に関する意識調査の解析を行った。

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 29 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関する研究

研究 2：臨床分離肺炎球菌の疫学解析

研究 3：医療機関等における感染制御に関する研究

研究 4：医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

研究 5：耐性菌に対する感染制御策

の実態把握と評価

研究 6：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

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

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、長崎大学病院から平成 28 年度に収集した MRSA、肺炎球菌、ESBL 産生菌、CRE、MDRP、アシネトバクター属の菌株を用いて薬剤感受性試験を行った。

研究 2. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

東海地方の成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度及び薬剤感受性を 2008.6 - 2009.4 (Period1), 2010.9 - 2011.3 (Period2), 2011.10 - 2012.3 (Period3) 及び 2015.8 - 2016.1 (Period 4) の 4 期にわけ、全 504 株について調査した。

研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究

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実施し、収集したデータを解析した。

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

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のデータとしてAUD(Antimicrobial Use density)およびDOT(Days of therapy)を収集した。また、それぞれの施設における薬剤耐性菌の割合についてもデータを収集した。

研究 5. 耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)について感染症発生動向調査(NESID)と厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)のデータを比較した。

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

平成28年度に実施したインターネット調査の解析を行った。

(倫理面への配慮)

医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究では、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

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

346株のMRSAが収集されたが、3株が薬剤感受性試験でMSSAと判定された。MRSA343株のうち40.5%が呼吸器検体から検出されていた。抗MRSA薬のMIC₉₀は高くなかったが、テイコプラニン(TEIC)中間耐性が2株あったため、詳細な解析が必要であると考えられた。肺炎球菌は収集された197株のうち176株を解析した。非髄膜炎のbreak pointではPRSPは0%、PISPは2.3%であった。マクロライド耐性は8割の株で認められた。

ESBL産生菌180株のうち12.2%が呼吸器検体、8.3%が血液培養から検出されていた。菌種としてはEscherichia coliが78.3%と最も多かった。キノロン系抗菌薬では約

80%が耐性であったのに対して、タゾバクタム／ピペラシリン（TAZ／PIPC）、カルバペネム系抗菌薬、アミカシン（AMK）はほとんどの菌株で感性であった。CREは95株が収集され、呼吸器検体から検出されたのが31.6%、尿検体は21.1%であった。*Enterobacter*属が80%以上を占めていた。キノロン系抗菌薬では20%程度が耐性であったのに対してAMKは全株が感性であった。

2系統以上耐性の耐性緑膿菌は17株収集され、うち15株が解析できた。15株中6株が3系統耐性の多剤耐性緑膿菌（MDRP）であった。そのうち5株がメタロβラクタマーゼ（MBL）産生株であった。MDRPは全株コリスチン感性であった。アシネトバクター属は131株収集され、74.8%が*A. baumannii*であった。131株のうち多剤耐性アシネトバクター（MDRA）は1株のみであった。

研究 2. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

最も頻度が多かった3型は、PCV13含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した。また、PCV13非含有血清型である11A、33F及び35B型が有意に増加した。血清型によってペニシリン結合タンパク質（PBP）遺伝子変異およびマクロラ

イド耐性遺伝子の保有にそれぞれ特徴があり、ワクチンの導入によってそれぞれの耐性遺伝子の保有率が高い血清型が減少していることも明らかとなった。

研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究

全国500施設にアンケートを送付し、268施設（53.6%）から回答を得た。268施設のうち172施設が感染対策地域連携加算1、76施設が加算2、20施設がいずれの加算もなかった。地域連携加算のある施設のデータを解析した。

日常的な微生物検査は加算1施設では72.7%が院内で行われていたのに対して、加算2施設では78.9%が外注で行われていた。感染対策の実施内容としては80-90%の施設でMRSA、VRE、MDRP、MDRAに対する積極的な隔離が行われていたのに対して、ESBL産生菌やCREについては70%程度と低い傾向にあった。積極的監視培養については加算1施設ではアウトブレイクをきっかけに開始するのが61.6%であったが、加算2施設では半数近くが実施しないとの回答であった。

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

抗菌薬使用総量が多い施設で、緑膿菌や大腸菌の薬剤耐性化、ESBL 産生菌および CRE の検出が多い傾向にあった。しかし、抗菌薬使用量が多くない施設が MRSA の割合が高いなど、抗菌薬使用量と耐性菌の割合が一致しない事例も認められた。

研究 5. 耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

疾病負荷は NESID（2015 年 VRE 感染症患者 65 例）では感染症とは考えにくい便検体からの検出が 6 例（9%）とデータの妥当性に課題があり、JANIS 全入院患者部門（同 9 例）は報告数が少なく代表性に課題があると考えられた。病床規模で見ると、200 床未満の医療機関からの参加が始まったばかりの JANIS 両部門では殆ど VRE が検出されておらず、NESID で情報がより捕捉されていた。NESID と JANIS 検査部門の VRE 検出状況には都道府県間で差が認められた。遺伝子情報は NESID で確認が可能であったが、Van 遺伝子は 21 例（32%）でのみ報告されていた。

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

全参加者（N = 3390）のうち約半数

が、過去 12 ヶ月以内に抗菌薬を使用していた。全参加者の 11.7%が抗生物質を自分で保有しており、このうち 23.6%が自己判断でこれを使用していた。参加者の約 10%が医師から抗生物質を要求しており、参加者の約 30%は風邪を引いたときに抗生物質を処方した医師が優れた医師であると回答していた。参加者の約 80%は、抗生物質がウイルスを殺すことができず抗生物質が風邪やインフルエンザに対して効果がないことを知らなかったことが明らかとなった。参加者の一般的な情報源はテレビのニュースや新聞であり、過去 1 年間で参加者の 40%以上がこれらの情報源から情報を得ていた。情報を得たあとに抗生物質に関する意見が変わったと回答したのは 58.9%であった。

D. 考察

医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究では、肺炎球菌とアシネトバクター属は検出された全菌株を収集したが、薬剤耐性菌の割合は非常に低かった。MRSA、ESBL、MDRP の感受性パターンについては地域による違いはなかった。CRE については尿検体からの検出が最も多く、菌種としては *Enterobacter* 属の割合が最も多いことが明らかとなった。MRSA、ESBL については感受性パター

ンでは大きな違いがなかったため、遺伝子型の同定まで行い、全国で同一の遺伝子型が流行しているか確認を行う必要がある。また、CRE についてはカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) であるかについても調査する必要があると考えられる。

臨床分離肺炎球菌の疫学解析では、成人から分離された肺炎球菌において、ワクチン導入によって PBP 遺伝子変異やマクロライド耐性遺伝子を保有している割合が高い血清型の割合が変動していることが明らかとなった。高齢者における肺炎球菌ワクチンが定期接種になったこともあり、今後どのように変動するか継続的にモニタリングしていく必要がある。

医療機関等における感染制御に関する研究では、院内で微生物検査を実施している割合、積極的監視培養実施の有無、ESBL 産生菌や CRE に対する感染対策の実施について感染対策地域連携加算 1 と加算 2 の施設で違いが認められた。本研究で加算 1 と 2 の施設における感染対策の実態が明らかになったため、今後は加算対象外の施設の実態や抗菌薬適正使用支援加算開始後の変化などについて継続的に調査していく必要があると考えられる。

医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究では、抗菌薬使用総

量が多い施設で、緑膿菌や大腸菌の薬剤耐性化の傾向があった。一方で MRSA では抗菌薬使用量が少なく施設で割合が高いなどと抗菌薬使用量と耐性菌の割合が一致しない部分もみられた。実際に抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合に相関があるのかについては解析を行って、今後は統計学的な評価を行い、その相関を明らかにする。

耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価では、感染症のサーベイランスである NESID と JANIS の違いが明らかとなった。薬剤耐性菌の対策では疫学情報は非常に重要であり、本検討で明らかとなった NESID と JANIS それぞれの特徴を把握した上で活用することが重要である。

国民の薬剤耐性に関する意識の調査では、抗菌薬の効果や薬剤耐性菌について誤った認識があることが明らかとなった。一方で、テレビ等で情報を得ることで抗生物質に関する意見が変わったと報告したのが 60% 近くあった。AMR 対策アクションプランの遂行のためには、医療関係者だけでなく国民の協力も必要である。そのため、メディア等を通じて抗菌薬や薬剤耐性菌についての正しい知識を周知していくことが重要である。

E. 結論

我が国における薬剤耐性菌、感染制御、抗菌薬の使用についての現状が明らかとなった。今後はさらに詳細な解析を行い、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の作成を行う。また、医療従事者以外の国民の認識も明らかとなった。正しい知識を周知することが重要であるため、本研究の成果を活用した情報の提供を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. In vitro activity of lascefloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with mutations in the quinolone resistance-determining regions (QRDRs). Antimicrob Agents Chemother. In press.
- 2) Yamakawa H, Koasi K, Kawamoto Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku

N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. Performance evaluation of BD Phoenix™, an automated microbiology system, for the screening of IMP-producing *Enterobacteriaceae*. J Micorbiol Methods. 145: 47-9, 2018.

- 3) Higashino M, Murata M, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Takeda K, Kaku N, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K. Fluoroquinolone resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Japanese tertiary hospital: silent shifting to CTX-M-15-producing *K. pneumoniae*. J Med Microbiol. 66: 1476-82, 2017.
- 4) Asai N, Suematsu H, Hagihara M, Nishiyama N, Kato H, Sakanashi D, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. The etiology and bacteriology of healthcare-associated empyema are quite different from those of community-acquired empyema. J

- Infet Chemother 2017; 23 (10): 661-667
- 5) 田中知暁、野村伸彦、坂本純子、満山順一、山本善裕、太田浩敏、飛田征男、波多野正和、岩崎博道、八島繁子、大野智子、森田恵理、山岸由佳、三嶋廣繁、柴田尚宏. 中部地方で分離された *Haemophilus influenzae* の感受性サーベイランス (2014~2015年). Jpn J Antibiot 2017; 70: 97-117
2. 学会発表
- 1) 安武 豪、賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、森永 芳智、柳原 克紀. 第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会「Small colony variant の出現に対する抗菌薬の影響」. 2018 年 2 月 11 日. 岐阜.
 - 2) 太田 賢治、賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. 第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会「真の MRSA 院内肺炎の規定因子と臨床的特徴」. 2017 年 10 月 27 日. 長崎.
 - 3) 賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、太曲 貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三嶋 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀. 第 52 回緑膿菌感染症研究会「緑膿菌およびアシネトバクターの薬剤耐性の現状」. 2018 年 2 月 2 日. 宮城.
 - 4) 太田 賢治、賀来 敬仁、小佐井 康介、宇野 直輝、長谷川 寛雄、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2017「真の MRSA 院内肺炎の規定因子と臨床的特徴」. 2017 年 7 月 15 日. 東京.
 - 5) 賀来 敬仁、石毛 昌樹、木村由美子、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2017「MRSA 菌血症における SCCmec type の変化」. 2017 年 7 月 15 日. 東京.
 - 6) 賀来 敬仁、柳原 克紀. 第 66 回日本医学検査学会「微生物検査の迅速化と将来展望」. 2017 年 6 月 18 日. 千葉.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Itadani K, Wakatsuki T, Eto M, Kadota T, Nomura N, Mikamo H, Yamagishi Y, Yamamoto Y, Iwasaki H. Antibacterial activity of solithromycin (CEM-101/T-4288) and comparators against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, and *Haemophilus influenzae* isolated in Japan. ASM Microbe 2017, New Orleans, 2017. 6. 2.
- 13) Hagihara M, Nakai H, Kato H, Shibata Y, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Prevalence and risk factors of community-onset infections caused by extended-spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing "*Escherichia coli*". ASM Microbe 2017, New Orleans, 2017. 6. 4.
- 14) Matsumoto A, Yamagishi Y, Suematsu H, Oka K, Takahashi M, Mikamo H. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecium* clinical isolates in Japanese hospital. 0th ICC 2017, PS 128, Taiwan, 2017. 11. 24-27
- 15) Shiota A, Mikamo H. Clinical significance of regional multicenter surveillance on antimicrobial consumption and resistance in Japanese acute

- care hospitals. 30th ICC 2017,
PS 284, Taiwan, 2017. 11. 24-27
- 16) Mikamo H, Yamagishi Y, Kusachi
S, Takesue Y. Antimicrobial
Resistance for Anaerobic
Bacteria in Japan. 30th
International Congress of
Chemotherapy and Infection
(ICC) 2017, Symposium 11
Combating antimicrobial
resistant pathogens, Taiwan,
2017. 11. 24-27
- 17) 泉川 公一. 第 60 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・
第 87 回日本感染症学会西日本
地方会学術集会・第 65 回日本化
学療法学会西日本支部総会「シ
ンポジウム 1 “AMR 対策アク
シヨンプランが求める感染症診
療における新展開”大学病院に
おける課題と取り組み」2017 年
10 月 26 日. 長崎.
- 18) 鎌田一宏、徳田安春、具芳明、
大曲 貴夫. 薬剤耐性に関する
日本国民の知識と理解. 第 66
回日本感染症学会東日本地方会
総会学術集会. 東京. 2017 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし