

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

地域連携に基づいた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 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

本研究班においては、我が国で制定された AMR 対策アクションプランに基づく薬剤耐性菌対策を、我が国に特徴的な感染制御の地域連携ネットワークをうまく機能させることによって遂行するための、現状調査・解析やエビデンスなどの情報収集を行った。本年度は、CRE 感染症症例の臨床的解析、多剤耐性グラム陰性桿菌対策における病院環境衛生管理についての調査、高齢者介護施設における薬剤耐性菌対策、地域連携ネットワークモデルの考案と加算連携外施設への支援、診療所医師を対象とした抗微生物薬適正使用に関するアンケート調査、抗菌薬使用のプロセス評価に必要となる抗菌薬販売量及び抗菌薬使用量調査、感染制御地域連携ネットワークで活用できる新たな耐性菌アラートや対策ツールの開発を行った。最終年度は、こうした成果をエキスパートオピニオンとして成果物にまとめ、また研究班としての地域連携に基づいた薬剤耐性菌対策の提言につなげたい。

研究分担者氏名

飯沼由嗣（金沢医科大学 臨床感染症学 教授）

村上啓雄（岐阜大学医学部附属病院生体支援センター 感染制御学 教授）

大毛宏喜（広島大学病院 感染症科 教授）

具 芳明（国立国際医療センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター 室長）

村木優一（京都薬科大学 医療薬科学系 教授）

藤本修平（東海大学医学部基礎医学系生体防御学 細菌学/感染症学 教授）

A. 研究目的

多剤耐性アシネトバクター（MDRA）やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）などの多剤耐性菌の蔓延を受けて、薬剤耐性菌対策は世界的に喫緊の課題となっている。2016 年 4 月にわが国でも「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が発出され、2020 年までのわが国の包括的な薬剤耐性菌対策が提示された。それに基づき、サーベイランスシステムの構築や抗菌薬適正使用などについて、現在様々な対策が提示さ

れ進行中である。

一方で我が国では診療報酬加算によって感染制御の地域連携活動が支えられているのが特徴であり、これに基づいて多剤耐性菌対策も有効に施行されることが望ましいと考えられる。しかしながら現時点では、地域連携ネットワークの形態は様々で、加算を算定していない施設の参加が不十分であり、ネットワークの中で共有できる薬剤耐性菌対策の情報も欠如しているものがある。

本研究では、我が国に特徴的な感染防止対策加算に基づいた感染制御の地域連携ネットワークをより有効なものとするために、ネットワークのモデル考案と活動の実践や、ネットワークで共有できる薬剤耐性菌対策のエビデンスなどの情報を集約し、提言を作成することを目的としている。本年度は、世界的に問題となっている、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症症例の臨床的検討、加算以外の施設も取り込んだネットワークモデル例の考案と感染対策支援の実践、薬剤耐性菌対策における病院環境管理の実施状況についてのアンケート調査とエビデンス収集、及び高齢者介護

施設における薬剤耐性菌対策の現状把握のためのアンケート調査と内外のエビデンス集約、クリニックにおける抗微生物薬適正使用についてのアンケート調査、全国の抗菌薬販売量や JACS に基づいた主要な医療機関からのデータを元にした抗菌薬使用量の解析、薬剤耐性菌対策に役立つシステム上の警告メッセージ、支援ツールの作成を行う。

B. 対象と方法

1) 医療機関における多剤耐性菌の感染制御に関する研究 (名古屋大学 八木哲也)

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) による感染症症例の臨床的解析を行った。

2014年9月から2016年12月までの間に名古屋大学医学部附属病院で検出された、厚生労働省の定めるサーベイランスの報告基準を満たす CRE が検出された症例は63例あり、そのうち CRE 感染症を起こした29例を臨床的解析対象とした。現在の報告基準である、

MEPM-MIC 2 µg/ml

IPM-MIC 2 µg/ml かつ CMZ-MIC 64 µg/ml のうち、基準を満たす株と を満たす株での薬剤感受性の分布や感染症症例の特徴を比較解析した。

2) 薬剤耐性グラム陰性桿菌に対する感染制御に関する研究- 病院環境との関連について (金沢医科大学 飯沼由嗣)

薬剤耐性菌対策における病院環境管理の実施状況についてのアンケート調査を行った。

アンケート調査対象施設は、平成29年4月1日現在、全国の感染防止対策加算1の届出を行っている医療施設とした。当該施設は、感染対策において、各地域で中心的な役割を担っている施設と考えられ、現時点での我が国の標準的な環境整備の現状の把握ができるものと考えて、対象施設とした。公開情報をもとに、975施設にアンケートを送付した。

アンケート内容の概要は以下のとおりで、無記名で調査は行われた。

1. 施設基本情報 (概要、薬剤耐性グラム陰性

桿菌検出患者数)

II. 病院環境整備 (一般病室の日常清掃方法、耐性菌陽性患者の病室環境整備、耐性菌等による病室環境整備の違い、患者の基礎疾患による病院環境整備の違い)

III. 尿量測定、蓄尿、尿比重計について

IV. 空調設備について

V. 薬剤耐性菌による施設内感染伝播

VI. 病院環境整備に関する意見等 (フリーコメント)

3) 介護施設における薬剤耐性菌対策についての研究 (岐阜大学 村上啓雄)

平成28年4月1日の時点で岐阜県健康福祉部高齢福祉課に登録されていた岐阜県内の特別養護老人ホーム (特養) 174施設、介護老人保健施設 (老健) 79施設のうち、併設施設の重複を除いた232施設を対象とした。

また、「高齢者施設」「介護施設」「薬剤耐性菌」等のキーワードと、「ガイドライン・指針」とを掛け合わせ、PubMed や医中誌など医学文献データベースに加えて、一般的なインターネット検索ツールも利用し、文献検索を行った。その中から英文または和文で書かれたガイドライン・指針のみを抽出し、内容について検討した。

4) 地域サーベイランスに基づいた薬剤耐性対策 (広島大学 大毛宏喜)

a) 外部委託検査の CRE 検出精度評価

近畿・中国地方の医療機関から外部委託企業に委託された微生物検査にて、ESBL 産生菌と判定された2,731株を広島大学院内感染症プロジェクト研究センターにて解析を行った。このうち CRE であったものについて、インテグロン解析、パルスフィールド電気泳動法等で検討した。

b) 慢性期医療機関における CRE 調査

CRE が比較的多く検出される医療機関にて、過去に分離された ESBL 産生菌及び CRE を同定し、解析を行った。また院内環境の調査を行い、院内伝播の原因箇所がないか検討した。

5) 外来での抗菌薬適正使用を促す手法について

の研究(国立国際医療センター 具 芳明)

アクションプランや手引きが臨床現場とくに診療所医師にどの程度認識され、活用されているかを調査するとともに、外来での感染症診療の現状について知り、かつ臨床現場ではどのような資材やツールが必要とされているかを探ることを目的で、各地の 10 医師会の協力を得て、医師を対象としたアンケート調査を行った。調査票は KAP (Knowledge Attitudes and Practice) 調査の形式をとり、過去の選考研究も参考にしながら、1)アクションプラン、手引きの認知度 2)手引きの活用状況 3)手引きの体裁の評価 4)感冒の診療状況 5)抗菌薬適正使用の意識 6)抗菌薬適正使用のために希望するツール 7)回答者の基本属性 について問うものとした。

6)抗菌薬使用動向調査の活用に関する研究(京都薬科大学 村木優一)

a) 販売量に基づいた我が国における抗菌薬使用動向調査

IMS ジャパン株式会社より 2009、2011、2013 年における販売量データを入手した。成分毎に集計し、以下の式に従い 1 日あたりの 1,000 住民に対する使用密度を算出した。

$$DID = \frac{\text{年間使用量 (g)}}{\text{DDD} \times \text{人口 (人)} \times 365 (\text{日})} \times 1,000$$

DDD: Defined Daily Dose

本年度は、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬、CDI (Clostridium difficile 感染症) 治療薬、カルバペネム系薬に注目して DID を算出した。

b) JACS と RICSS との連携体制の構築

2010 年から 2016 年までの年報を作成し、ホームページ上で公開した。2017 年、2018 年についても入力できるようホームページの改変を行った。指標は AUD (DDDs/100 bed-days)、DOT (DOTs/100 bed-days)、AUD/DOT を用いた。

7) 感染制御の地域連携支援と評価のためのツールに関する研究 (東海大学 藤本修平)

a) 耐性菌条件警告案内メッセージの公開、普及

耐性菌条件警告案内メッセージとは、MRSA、VRE、MDRP、CRE などの耐性菌を、菌株、薬剤感受性検査結果、検査材料などの条件によって定義し、その条件に合った菌が検出された場合に、検査機器等の画面に表示する警告や案内を記述した電子メッセージであり、電子ファイルとして保存して利用できる。単に耐性菌の条件を定義するファイルとして利用することも可能である。2000 年～2002 年最初の提案をしたがその後研究を中断、2012 年より厚労科研により研究、提案を再開し、研究班での議論、検査機器メーカー、JAHIS (一般社団法人保健医療福祉情報システム工業会) 検査システム委員会臨床検査システム専門委員会の意見も含めて 2017 年 Ver 4.0 をまとめた。昨年度、これにもとづいた、メッセージ作成ツールを開発・公開した。

耐性菌条件警告案内メッセージを利用するシステムとしては、既に、JANIS 検査部門に実装されている 2DCM-web があるが、医療機関でない検査機器等のメーカーは、JANIS に参加していないために、動作の確認ができない。一方、2DCM-web 実習システムは、利用に制限がなく、検査機器メーカー等も動作を確認できる。

一定の環境が整ったので、平成 30 年 2 月 16 日、ハンセン病研究センターで説明会を行い、検査機器等への実装を呼びかけた。

b) 複数施設版 2DCM-web の開発と公開準備

施設を超えた耐性菌等の拡散を可視化するために 2DCM を利用できる可能性について研究をしてきた。RICSS に実装することを検討したが、必ずしも特定のシステムと結合する必要が無いため、独立した web application として開発を試みた。複数施設の JANIS CSV 還元情報を扱うことが必要になるため、個人情報保護法の改正 (平成 29 年) において、生年月日が個人情報とされていることに配慮して、JANIS CSV ファイルから生年月日を取り除く web application も同時に開発した。

c) PMAL, PMAL に基づく -alert matrix の公開準備

「菌の確率的異常集積自動検出」(Probability-based Microbial Alert: PMA) は、ある期間、ある場所での菌の分離をベースラインレート、検査の対象者数、当該菌陽性者数から二項分布を用いて、そのような分離が sporadic に起こる確率を求め、菌の異常集積を検出し、菌の院内拡散を早期に発見する。確率の値によって拡散の危険度を指標化し月ごとに集計した者が β -alert であるが、これをカラースケールを用いてヒートマップ(matrix)化したものが β -alert matrix である。PMA, β -alert, β -alert matrix は、病院内での感染制御システムに実装されている。元法の PMA は、異状の発見の精度が高い一方で計算量が多く、病院内での感染制御システムで、毎日集計して利用する場合は問題が無いが、一度の処理する場合は、処理時間が長くなり実用的でない。そこで、地域連携などでこれを利用できるように PMA の処理の精度を保ちながら軽量化する方法を検討し、実用化した。

倫理面への配慮 患者個人情報を取り扱う研究については、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて研究計画を策定し、各研究施設の倫理委員会で審査・承認を得てから実施した。

C. 研究結果

1) 医療機関における多剤耐性菌の感染制御に関する研究(名古屋大学 八木哲也)

CRE 感染症患者の臨床的背景は表 1 に示す如くであり、何らかの悪性腫瘍の基礎疾患があり、過去に手術歴、ICU 入室歴、抗菌薬使用歴があるものが多かった。検出検体は、血液が 28%、尿が 24%、痰が 16%、腹腔内膿瘍が 13%、腹水が 10%で、感染巣は尿路が 31%、腹膜炎/腹腔内膿瘍が 24%、呼吸器系が 21%、胆道系が 14%を占めた。検出された菌種は、*Enterobacter cloacae* (45%), *E. aerogenes* (28%), *Enterobacter* spp. (10%)と *Enterobacter* 属が 83%と大部分を占めた。これらの中で CPE は 4 例であり(*E. cloacae* 3 例、*E. coli* 1 例) 産生するカルバペネマーゼはいずれも IMP-1 であった。

N=29			
年齢中央値	70(0-89) 歳	臓器移植	2例(7%)
性別(男)	17 例(59%)	造血幹細胞移植(1年以内)	3例(10%)
診療科(外科系)	21 例(72%)	免疫抑制剤	4例(14%)
糖尿病	7 例(24%)	人工呼吸	7例(24%)
肝硬変	0 例 (0%)	抗菌薬使用歴(3ヶ月以内)※	14例(48%)
悪性腫瘍(5年以内)	17 例(59%)	入院/外来	26例 / 3 例
手術歴(5年以内)	17 例(59%)	検出前入院日数(中央値)	18(0-538)日
化学療法歴(5年以内)	9 例(31%)	入院48h以内の検出	9例(31%)
ICU歴(1年以内)	14 例 (48%)		うち7例が1ヶ月以内に入院歴あり

※第3・4世代セファロスポリン、カルバペネム

表 1

検出された CRE を報告基準に照らし合わせて分類してみると、MEPM-MIC 2 μ g/ml を満たす例が 13 例(A 群)、IPM-MIC 2 μ g/ml かつ CMZ-MIC 64 μ g/ml を満たす例(B 群)が 16 例あり、CPE 4 例は全て A 群に含まれた。A 群及び B 群にふくまれる菌株の各種抗菌薬に対する MIC 分布を解析すると、A 群の方がカルバペネム以外の β -ラクタム薬に対する感受性が低下しており、非 β -ラクタム薬に対する MIC も高くなる傾向にあった。また A 群と B 群では、B 群が *Enterobacter* 属のみであるのに比べ A 群には *K. pneumoniae* などの他の腸内細菌科細菌も含まれていた。治療成績では、A 群で併用療法が実施されている率が高いものの、28 日死亡率で見ると A 群が 38%、B 群が 13%と A 群の方が悪かった(表 2)。CPE 症例での死亡率は 0%、菌血症症例では死亡率が 75%であった。

分類	症例数	菌種及び菌株数	CPE	併用療法	28日死亡
A群	13例	<i>E. cloacae</i>	5例	4例	併用：6例(46%) 併用：1/6 単剤：4/7
		<i>E. aerogenes</i>	2例		
		<i>K. pneumoniae</i>	2例		
		<i>E. coli</i>	2例		
		<i>Enterobacter</i> spp.	1例		
		<i>S. marcescens</i>	1例		
B群	16例	<i>E. cloacae</i>	8例	0例	併用：1例(6%) 併用：0/1 単剤：2/15
		<i>E. aerogenes</i>	6例		
		<i>Enterobacter</i> spp.	2例		

表 2

今後、国公立大学附属病院感染対策協議会(国公協)の施設をベースに多施設で調査を実施し、我が国での CRE 感染症の治療等の実態を明らかにする。

2) 薬剤耐性グラム陰性桿菌に対する感染制御

に関する研究- 病院環境との関連について（金沢医科大学 飯沼由嗣）

アンケート回収率は975施設中回答387施設で回収率39.7%であった。

病院清掃へのICTの積極的な関与が期待されるが、清掃手順書作成へのICTの関与については、38%（日常的清掃）、37%（耐性菌陽性患者の病室）の施設にとどまった（図1）。

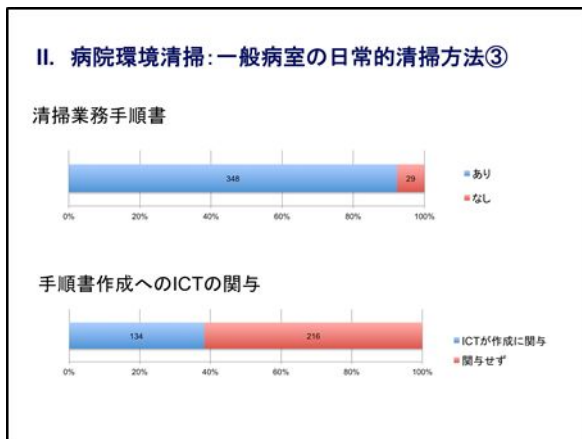


図1

手洗い・洗面台やトイレの清掃に関しては、病室内よりも共用タイプで清掃頻度が高かった。手洗い・洗面台やトイレの清掃には、消毒薬や洗剤を用いる施設が多数を占めたが、その種類は多岐にわたっていた。自動尿定器は、約1/3の施設で使用されていたが、主に職員ではなく患者が使用しており、その衛生管理がきちんとなされているか危惧された（図2）。蓄尿・尿量測定の実施基準の作成や削減への取り組みは1/4の施設のみで実施されていた（図3）。

空調設備の衛生管理については、各施設の施設管理係に対応を委任していることが多かった。

薬剤耐性GNRによるアウトブレイクは、過去に約1/3の施設が経験し、手洗いシンク、排水口、トイレ関連（ノズル等）などの水回り環境の汚染との関連が回答された（図4）。

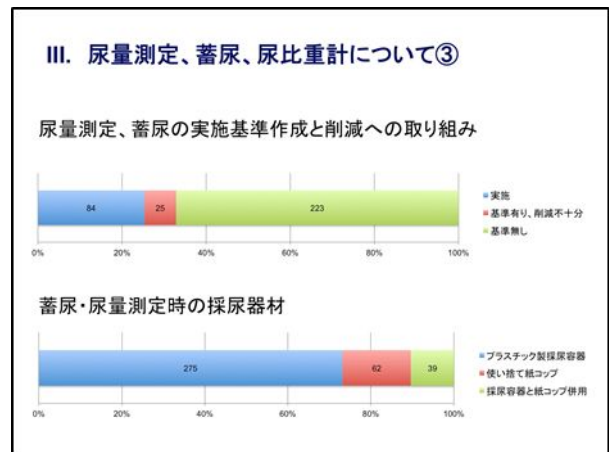


図2

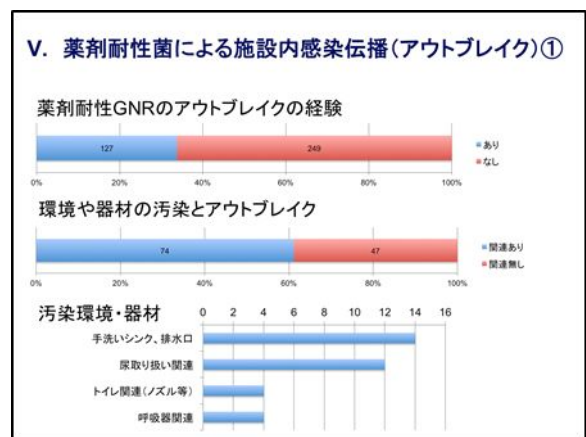


図3

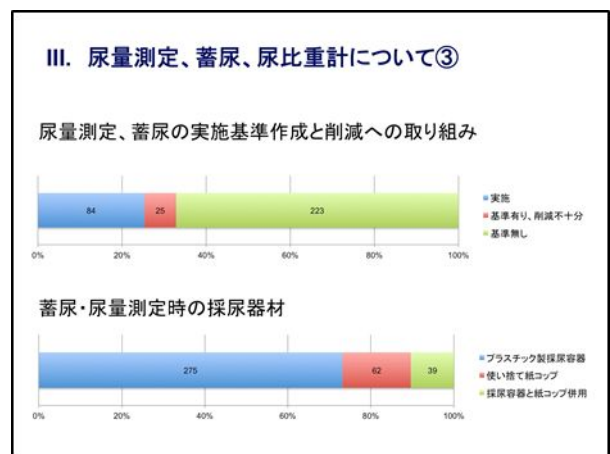


図4

また環境培養を実施した施設では、上記に加え汚物処理室や尿取り扱い関連器材などの汚染も回答された。

フリーコメントでは、清掃委託業者のコストと質担保のバランス、業者への教育など業者に関わる課題への意見が多く聞かれた。その他、病院環境整備に関する衛生管理基準や清掃マニュアル、環境消毒薬の選択、シンクの衛生管

理など解決すべき課題について多数の意見が聞かれた。

3) 介護施設における薬剤耐性菌対策についての研究 (岐阜大学 村上啓雄)

アンケート調査の回収率は、232 施設中 72 施設 (31%) であった。調査の結果以下のような問題点が指摘された。

a) 薬剤耐性菌保菌の把握についての問題

MRSA は 57% の施設で確認されていたものの、ESBL 産生菌、CRE、VRE、MDRP、MDRA などの多剤耐性菌は、ほとんどチェックされていないかった。

b) 標準予防策に関する問題

各種体液の取り扱いについて尋ねたところ、血液や便、吐物などは概ね感染性湿性生体物質として対応されていたが、尿や膿については、それぞれ 17%、36% の施設において未対応であった (図 5)。

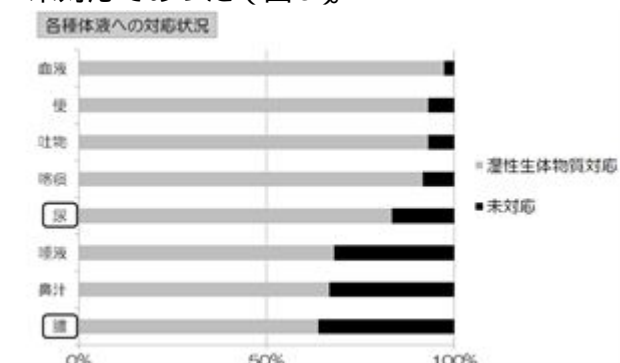


図 5

また、個人防護具の使用状況については、手袋を 1 処置毎に交換していない施設が一部にみられるほか、使い捨てエプロンを導入している施設は約半数にとどまり、導入されている施設でも 1 処置毎に交換している施設はごく一部であった (図 6)。

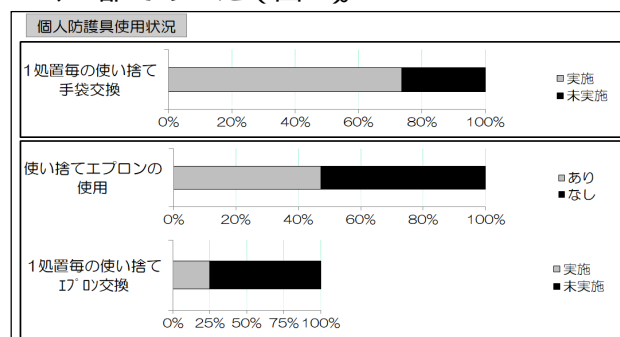


図 6

c) 抗菌薬適正使用に関する問題

各施設における発熱時対応マニュアルの有無について尋ねたところ、42% の施設が作成しており、27% の施設で発熱時に抗菌薬を投与するよう規定されていた。抗菌薬投与の対象としては、肺炎や尿路感染症が多いものの、肺炎以外の呼吸器感染症にも相当数投与されていた。その内訳を薬剤別にみるとは経口セファロスポリン系薬が最も多く投与されていた。

d) 情報入手/共有の問題

医療職が少なく感染対策の知識、特に新しい情報を入手しにくい状況や、様々な職種で構成されているために知識の共有や共通意識の形成が難しい状況などが挙げられた。

4) 地域サーベイランスに基づいた薬剤耐性対策 (広島大学 大毛宏喜)

a) 外部委託検査の CRE 検出精度評価

委託企業において ESBL 産生菌と判定された大腸菌 2,406 株中、CRE は 4 株 (0.2%) であった。また同じく ESBL 産生菌と判定された肺炎桿菌 285 株中、CRE は 3 株 (1.1%) であった。検体の提出された地域別で見ると、大腸菌 ESBL 産生株に占める CRE の比率は、近畿地方の 3.7% が最も高く、中国地方は 1% 未満で低率であった。同じく肺炎桿菌での検討でも、近畿地方の 31.0% が最も高く、大腸菌、肺炎桿菌とも近畿地方では CRE を ESBL 産生菌と判定される率が高かった。

近畿地方の株を解析すると、パルスフィールド電気泳動法やインテグロン解析では必ずしも同一株の伝播ではなく、複数の背景を持つプラスミドの拡散が示唆された。これらの株をカルバペネム分解酵素産生菌の一般的な検出法である CarbaNP テストや mCIM テストで評価すると、誤って ESBL 産生菌と判定されていた株も、いずれの方法でも正しく CPE と判定可能であった。

これらの結果より、微生物検査を外部に委託する医療機関で ESBL 産生菌と判定された株の中には、CRE が隠れている可能性があることが明らかになった。

b) 慢性期医療機関における CRE 調査

広島県内の慢性期医療機関より CRE の検出頻度が高いとの相談が、広島大学院内感染症プロジェクト研究センターにあった。そこで同院で分離された菌株の提供を受け解析を行った。同時に院内環境の培養調査を行った。

その結果、12名の患者からメタロラクタマーゼ産生の CRE を分離した。その多くは IMP-6 を保有しており、大腸菌と肺炎桿菌の両者から検出された。また環境調査では主にシンクを中心にメタロラクタマーゼ産生の CRE が検出された。パルスフィールド電気泳動法での解析では、複数のクローンが存在しており、また IMP-6 遺伝子はプラスミドを介して異なる株に伝播された可能性が示唆された。

これらの結果は、シンクをはじめとする水回りに存在する CRE が、院内伝播の原因になっていること可能性を推察させるものであった。また複数の株に耐性遺伝子が伝播していることから、長期間にわたって伝播がおきていると考えられた。慢性期医療機関や高齢者施設では、このような院内伝播が水面下で広がっている可能性があることを示唆する貴重な事例であった。

5) 外来での抗菌薬適正使用を促す手法についての研究 (国立国際医療センター 具 芳明)

調査票を送付した 10 医師会において 2,416 通の調査票が各医師会会員に配布され、AMR 臨床リファレンスセンターでの回収数は 549 件であった (回収率 22.7%) (表 1)。うち、参加しないとのチェックを入れた 25 件を除いた 524 件を集計対象とした (有効回答率 21.7%)。

回答者の年齢は 50 代 172 名 (32.8%)、60 代 (37.2%)、70 歳以上 76 名 (14.5%) の順であった。主に診療する医療機関は診療所が 475 名 (90.6%) と多くを占め、続いて病院 42 名 (8.0%) となっていた。主な診療科目 (複数回答) は、内科 331 名 (63.2%)、小児科 53 名 (10.1%)、耳鼻科 28 名 (5.3%)、整形外科 28 名 (5.3%)、その他 96 名 (18.3%) の順であった。内科と回答した 331 名の専門性の内訳は、一般内科 111 名 (33.5%)、消化器内科 76 名

(23.0%)、循環器内科 47 名 (14.2%)、呼吸器内科 28 名 (8.5%)、糖尿病内科 19 名 (5.7%)、腎臓内科 18 名 (5.4%)、その他および無回答 56 名 (16.9%) の順であった。

a) アクションプラン、手引きの認知度

薬剤耐性 (AMR) アクションプランの認知度は、人に説明できる 15 名 (2.9%)、理解している 156 名 (29.8%)、名前だけ知っている 164 名 (31.3%)、全然知らない 180 名 (34.4%) であった。

厚生労働省が作成した「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」の認知度は、知っている 205 名 (39.1%)、知らない 304 名 (58.0%)、手引きのダイジェスト版については、知っている 233 名 (44.5%)、知らない 284 名 (54.2%) であった。

b) 手引きの活用状況

手引きの内容を診療に活用したかどうかについては、読んでいないが 248 名 (47.3%) ともっとも多く、活用した 109 名 (20.8%)、あまり活用しなかった 129 名 (24.6%)、まったく活用しなかった 23 名 (4.4%) の順となっていた。手引きを読んでいないと回答した 248 名に理由を尋ねたところ、存在を知らなかったとの回答が 202 名 (81.5%) でもっとも多かった。

手引きを活用したと回答した 109 名に対して、手引きのどの部分を活用したかを尋ねたところ、急性気道感染症については、治療方法 102 名 (93.6%)、診断方法および鑑別疾患 86 名 (78.9%)、患者・家族への説明 77 名 (70.6%) の順であった。急性下痢症については、治療方法 84 名 (77.1%)、診断方法および鑑別疾患 72 名 (66.1%)、患者・家族への説明 63 名 (57.8%) の順となっていた。

手引きをあまり活用しなかった/活用しなかった 152 名にその理由を複数回答で尋ねたところ、すでに実践しているが 59 名 (38.8%) でもっとも多く、内容はわかるが実践するのは難しい 53 名 (34.9%)、対象疾患を診る機会がない 23 名 (15.1%)、活用しようとしたが手元になかった 18 名 (11.8%) の順となっていた。

c) 手引きの評価

手引きの内容について改善が必要かどうか

を質問したところ 182 名から回答を得られた。うち 69 名 (37.9%) が改善を要すると回答した。急性気道感染症パートで改善が必要な部分 (複数回答) については、治療方法 38 名 (55.1%)、診断方法および鑑別疾患 35 名 (50.7%)、患者・家族への説明 35 名 (50.7%) となっていた。急性下痢症パートでは、患者・家族への説明 28 名 (40.6%)、治療方法 21 名 (30.4%)、診断方法および鑑別疾患 19 名 (27.5%) となっていた。

手引きダイジェスト版の体裁についていくつか尋ねた。字の大きさはちょうどよいと回答したのが 222 名と回答者 337 名の 65.9% を占めたが、残る回答者は字が小さいまたはやや小さいと答えた。字の量はちょうどよいとの回答が 261 名 (回答者 336 名の 77.7%) であった。ページ構成はふつうとの回答が 264 名 (回答者 336 名の 78.6%) であった。

d) 感冒の診療状況

今回の調査対象とした診療所を中心とする臨床医の診療状況を知るため、過去 1 年間に感冒と診断した患者について尋ねた。

どのくらいの頻度で抗菌薬を処方したかを尋ねたところ、0~20% が 284 名 (54.2%) ともっとも多かった。ついで 21~40% が 94 名 (17.9%)、41~60% が 59 名 (11.3%)、61~80% が 24 名 (4.6%)、81% 以上が 17 名 (3.2%) であった。

その際に最も多く処方した抗菌薬は、マクロライド系 137 名 (28.7%)、第 3 世代セフェム系 132 名 (27.6%)、ペニシリン系 82 名 (17.2%) の順であった。

抗菌薬を処方した理由 (複数回答) は感染症状の重症化の防止 137 名 (33.4%)、ウイルス性か細菌性かの鑑別に苦慮 111 名 (27.1%)、細菌性二次感染の予防 77 名 (18.8%) の順であった。患者や保護者の希望と回答したのは 32 名 (7.8%) であった。

e) 抗菌薬適正使用の意識

過去 1 年間に抗菌薬の適正使用について意識していたかを尋ねたところ、多少は意識していた 190 名 (36.3%)、常に意識していた 164 名 (31.3%)、かなり意識していた 155 名 (29.6%)

の順であった。まったく意識していなかったと回答したのは 10 名 (1.9%) にとどまっていた。

手引きを読んで抗菌薬の適正使用についての意識が変化したかどうかについては、回答した 261 名中、かなり意識するようになった 91 名 (34.9%)、多少意識するようになった 87 名 (33.3%)、変わらない 74 名 (28.4%) であった。また、今後感冒と診断した際に抗菌薬を処方するかどうかを尋ねたところ、原則処方しない 287 名 (54.8%)、これまでよりは少ないが処方する 163 名 (31.1%) であった。これまでと同じように処方すると回答したのは 60 名 (11.5%) であった。

一般的に臨床医が急性気道感染症に抗菌薬を処方することと耐性菌増加との間に関係が、大いにある 273 名 (52.1%)、少しは関係する 180 名 (34.4%) であった。また、個々の臨床医が抗菌薬を適正使用することの薬剤耐性菌を抑制する効果は、大いにある 331 名 (63.2%)、効果はあるがそれほど大きなものではない 118 名 (22.5%) であった。

f) 抗菌薬適正使用のために希望するツール

抗菌薬を適正使用するために日常臨床に役立つツールを複数回答で尋ねたところ、手引きのようなマニュアル・ガイドラインが 314 名 (59.9%)、患者さん向けのパンフレット 253 名 (48.3%)、講演会・研修会 223 名 (42.6%)、インターネット上のツール 152 名 (29.0%)、スマホのアプリ 74 名 (14.1%) の順であった。

6) 抗菌薬使用動向調査の活用に関する研究 (京都薬科大学 村木優一)

a) 販売量に基づいた我が国における抗菌薬使用動向調査

我が国における経口薬および注射薬を含めた抗 MRSA 薬の使用量は 2006 年から 2015 年にかけて 0.046 から 0.048 DID とほぼ変化していなかった (図 1)。また、全体の使用量に対してバンコマイシンやリネゾリドの使用割合は変化していないことに対して、テイコプラニン、アルベカシンの減少に伴い、ダプトマイシンが増加していた。一方、CDI 治療薬は、経口バンコマイシンが減少しているのに対してメトロニダゾール

ルは増加していた。

カルバペネム系薬においても2006年から2015年にかけて0.10から0.11DDIDとほぼ変動を認めなかった(図2)。一方、内訳ではメロペネムは増加傾向にあり、ドリペネムは徐々に増加し、2012年以降に横ばいを示し、他のカルバペネム系薬は減少傾向を認めた。

b) JACS を用いた各医療機関における使用動向調査

JACSに登録され、データの登録状況が完了となっている施設を抽出し、使用量が中央値の5倍以上多い医療機関は除外した施設におけるAUD、DOT、AUD/DOTを算出した。2010年から2016年にかけてAUDの中央値は15.8から20.0 DDDs/100 bed-daysへ大幅に増加したのに対して、DOTは20.5から22.7 DOTs/100 bed-daysと微増であった。AUD/DOTは0.7から0.9へと増加した(図7)。

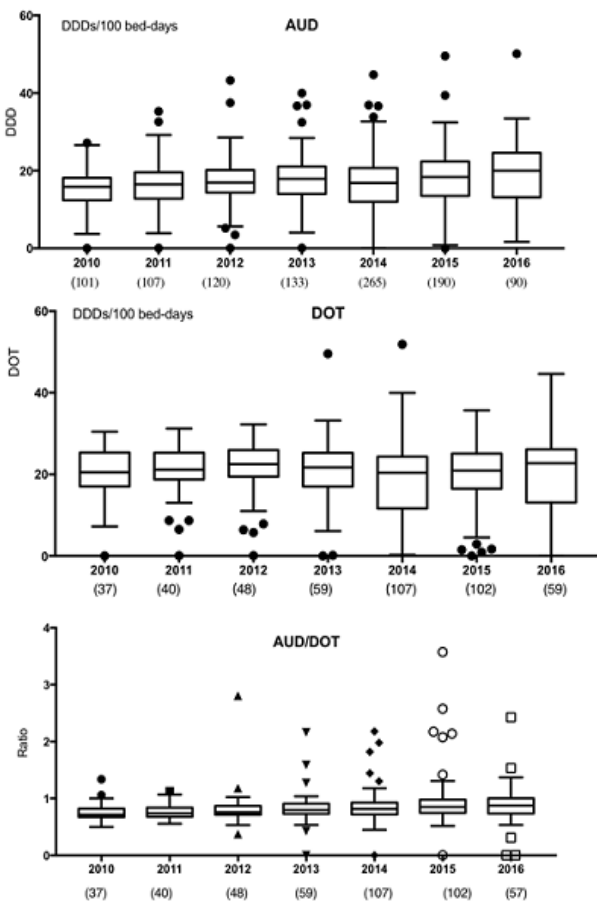


図7

一方、抗緑膿菌作用薬が全体の使用量に占める割合は、2010年から2016年にかけてAUD、

DOTともに26.0%から22.4%、27.2%から25.2%と減少していた(図8)。

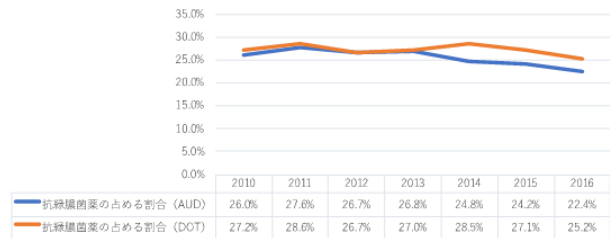


図8

7) 感染制御の地域連携支援と評価のためのツールに関する研究(東海大学 藤本修平)

a) 耐性菌条件警告案内メッセージの公開、普及

i) 作成ツールの改修と公開

耐性菌条件警告案内メッセージの仕様、改修した耐性菌条件警告案内メッセージ作成ツールを群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設HP上の「2DCM-web 実習システム」のページ、
<http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/2dcm/index.html>

で公開した。

) 説明会の開催

細菌同定感受性自動検査機器、細菌検査情報システムのメーカーに説明会参加を呼びかけ、8社より14名の担当者が参加した。各社に対する案内時に、仕様、作成ツール等の案内とともに、運用イメージを予め配布した。企業側からの要望として、1) 将来、誰がメッセージ定義の管理、更新をして行くのか、2) 同じ名前、同じバージョンで内容が異なるメッセージの流通をコントロールする方法を作りたいと言う点が挙げられた。今後、これらのメッセージ定義の保守、メッセージ名、バージョンの登録方法について研究・開発を続けることが必要と考えられた。

b) 複数施設版 2DCM-web の開発と公開準備

2DCM-web をもとに、複数施設の分離菌情報を2DCM分析できるようにした。データには、JANIS 還元情報のCSVファイルを使用し、解

析を行う施設に複数施設の CSV ファイルを集めて行う仕組みにした。また、複数施設のデータを表示するため、これまでの、検体、患者、病棟（または診療科）に加えて施設をマップ上で表現することが必要となったために、仕切り線の種類を増やすことで対応をした（図 9 上）。特定の病棟や診療科に絞り込んで解析をするためのフィルターについても、施設別で病棟、診療科の絞り込みができるように改良した（図 9 下）。

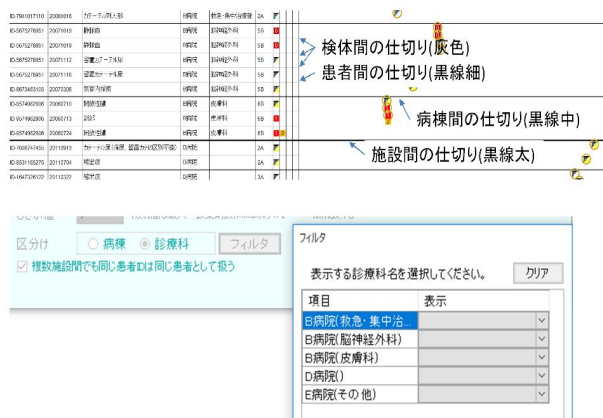


図 9

複数施設の CSV ファイルをメール添付あるいはファイル預かりサービスなどで集める場合には、ファイルの暗号化が必要であるが、保管においても、データ漏洩の危険が残るため、個人情報を除くことが好ましいと考えた。当該 CSV ファイルでは生年月日が現行法での個人情報に該当するため、これを除去するプログラムを作成した。

複数施設 2DCM-web、JANIS 月報 CSV ファイルの生年月日削除ツールは、何れも、Microsoft Click-once technology[®] によって web application 化されており、web ページ上に起動ボタンを配置して、それをクリックすることで、利用者の手元にあるパソコン上で実行することが可能である。平成 30 年度、前述の「2DCM-web 実習システム」ページに起動ボタンを配置し、他のツールとともに利用可能にする。また平成 30 年度には、JANIS 還元情報 CSV ファイルの感受性試験結果に SIR に加えて MIC が含まれるようになる予定である。

c) PMAL, PMAL に基づく -alert matrix の公開準備

PMAL, PMAL にもとづく -alert matrix は、現行の RICSS に実装されているが、新システム移行時の検討項目から漏れていたために一旦利用できなくなる。PMA, PMA にもとづく -alert matrix は、病院内で用いる感染制御システムの一部に実装されているが、地域連携で利用することは事実上できない。RICSS に参加していた施設から、利用の希望があるため、複数施設 2DCM-web と同様に解析を行う施設に JANIS 月報 CSV ファイルを集めることで解析ができるような仕組みを考え、公開の準備を行った。平成 30 年度、このシステムについても前述の「2DCM-web 実習システム」ページに起動ボタンを配置し、他のツールとともに利用可能にする。

D. 考察

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) をはじめとする多剤耐性菌の拡散は世界的な問題であり、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、抗菌薬使用量削減と薬剤耐性菌減少目標が掲げられている。一方で我が国では、感染制御の地域連携が感染防止対策加算で支援されており、薬剤耐性菌対策も感染制御地域連携ネットワークを活用して推進されるべきと考えられる。しかし現時点では、ネットワークの形態は様々で加算を算定していない施設の参加が不十分であり、その中で共有できる薬剤耐性菌対策の情報が欠如している。

本研究では、我が国に特徴的な感染防止対策加算に基づいた感染制御の地域連携ネットワークをより有効なものとするために、ネットワークモデルの考案と活動の実践例の蓄積、ネットワークで共有できる薬剤耐性菌対策のエビデンス情報を集約し、提言を作成することを目的としている。

まず今後増加が予想される CRE 感染症の治療や感染対策について名古屋大学医学部附属病院でのデータを元に、今後は国公協をベースに多施設観察研究を行い、今後資料を作

成する基礎となるデータを得る予定である。また、近年感染対策上の重要性が増してきた薬剤耐性グラム陰性桿菌対策における病院環境衛生管理について、アンケート調査に基づいた現状と問題点を踏まえ、現場で活用できるエキスパートオピニオンの資料を作成したい。さらに高齢者施設へのアンケート調査と内外のエビデンス調査の結果、浮き彫りとなった高齢者施設での感染対策についても薬剤耐性菌対策について参考となる資料が必要であることが判明した。医療職以外の職種も混在する高齢者施設で活用できる、シンプルで判り易い資料をエキスパートオピニオンとしてまとめたい。

一方加算から外れるような中小医療機関や、高齢者施設をどのように地域連携ネットワークの中に取り込んでいくかも今後の課題である。広島大学の取り組みをもとに、モデルを考案し(図 10)、そうした施設をネットワークに取り込んでいく上での問題点や、その構成員である大学病院や中核病院、医師会や行政機関の役割も含め、研究班としての提言を取りまとめたい。耐性菌条件警告案内メッセージや複数施設版 2DCM-web、-alert matrixも開発を進め、より有効に地域連携ネットワークによる感染制御が機能することを目指したい。

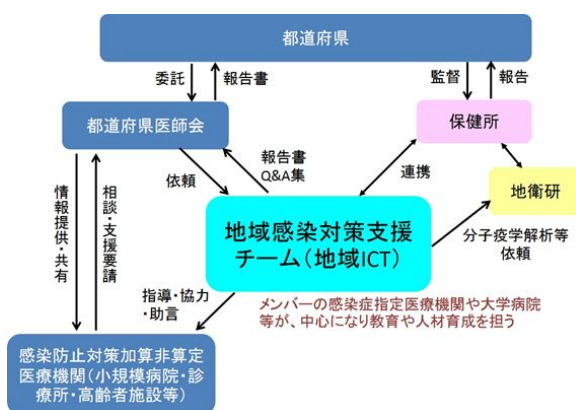


図 10

診療所の医師を対象にアンケート調査を行ったところ、アクションプランや手引きについての認知度は必ずしも高くはないものの、薬剤耐性菌や抗菌薬適正使用に関する意識は全体に高

く、抗菌薬の適正使用を進めようとしている医師が多いことが確認された。また、抗菌薬適正使用を進めるためには手引きのような医師向けのマニュアル・ガイドラインはもちろんのこと、患者向けの啓発資材を求めるニーズが多いことが確認された。

医療機関での抗菌薬使用をJACSデータから評価してみると、AUD、DOTの中央値はともに増加したが、AUD/DOTも増加していたことから 2006 年以降、1 日使用量が増加していることが推察される。一方、抗緑膿菌薬の使用割合は、徐々に低下しており、広域抗菌薬の安易な使用は行われていないことが推察できる。販売量に基づく全国的な抗菌薬使用量のモニター共に、我が国における抗菌薬使用におけるプロセス指標を評価することが重要であることが再認識された。

E. 結論

我が国に特徴的な感染制御の地域連携ネットワークをうまく機能させ、AMR 対策アクションプランに基づく薬剤耐性菌対策を遂行するために、連携モデル考案や感染対策支援を実践し、連携の中で活用可能な資料の基になるデータ集積やアンケート調査等による現状調査・解析を行った。また地域連携ネットワーク支援ツールの開発、抗菌薬適正使用のプロセス評価としての抗菌薬販売量・使用量の調査を行った。最終年度は、こうした成果を、エキスパートオピニオンとして成果物にまとめ、また研究班として、地域連携に基づいた薬剤耐性菌対策の提言につなげたい。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morioka H, Nagao M, Yoshihara S, Ohge H, Kasahara K, Shigemoto N, Kajihara T, Mori M, Iguchi M, Tomita Y, Ichiyama S, Yagi T. ; The first multi-centre point-prevalence survey in four Japanese university hospitals. : J Hosp Infect. 2018 Mar 13. pii:

- S0195-6701(18)30143-9.
- 2) Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Fukami Y, Shindoh J, Yagi T, Yoshimura T, Sugiyama T. ; Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention : Int J Clin Pract. 2018 Feb 8.
 - 3) Hirabayashi A, Kato D, Tomita Y, Iguchi M, Yamada K, Kouyama Y, Morioka H, Tetsuka N, Yagi T ; Risk factors for and role of OprD protein in increasing minimal inhibitory concentrations of carbapenems in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* : J Med Microbiol. 2017 Nov;66(11):1562-1572.
 - 4) Kayama S, Ohge H, Sugai M. : Rapid discrimination of blaIMP-1, blaIMP-6, and blaIMP-34 using a multiplex PCR., J Microbiol Methods, 2017 ; 135, 8-10
 - 5) Murao N, Ohge H, Ikawa K, Watadani Y, Uegami S, Shigemoto N, Shimada N, Yano R, Kajihara T, Uemura K, Murakami Y, Morikawa N, Sueda T. : Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in plasma, peritoneal fluid and peritoneum of surgery patients, and dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment., Int J Antimicrob Agents, 2017; 50(3), 393-398
 - 6) 櫻山 誠也, 志馬 伸朗, 大毛 宏喜 : 救急医療における微生物検査の重要性 - 薬剤耐性菌動向を含めて, 感染対策 ICT ジャーナル, 2018 ; 13 (1) 13-19
 - 7) Kayama S, Yano R, Yamasaki K, Fukuda C, Nishimura K, Miyamoto H, Ohge H, Sugai M. : Rapid identification of carbapenemase-type blaGES and ESBL-type blaGES using multiplex PCR., J Microbiol Methods, 2018 ; 2018 Mar 29 [Epub ahead of print]
 - 8) 具芳明. AMR 対策についての医療者と国民の教育啓発. 医療の質・安全学会誌 12(3); 304-310: 2017
 - 9) 具芳明. 日本の AMR (antimicrobial resistance) の現状と対策. 日中医学 32(4); 15-20: 20183
 - 10) Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Ohmagari N, Yagi T: The First Report of Japanese Antimicrobial Use Measured by National Database Based on Health Insurance Claims Data (2011-2013): Comparison with Sales Data, and Trend Analysis Stratified by Antimicrobial Category and Age Group, Infection, 22, doi: 10.1007/s15010-017-1097-x
 - 11) 藤本 修平, サーベイランス、何が変わった? - 感染対策の地域連携支援システム (RICSS) は AMR 対策の情報収集還元プラットフォーム? -, (2017) Infection Control, 26: 20-24 (1224-1228).
- ## 2. 学会発表
- 1) 八木哲也 .; CPE に対する感染対策 . ベーシックレクチャー2 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会/第 65 回日本化学療法学会総会 合同学会 2017.4 東京
 - 2) 松本あかね, 手塚宜行, 加藤拓樹, 森岡悠, 井口光孝, 富田ゆうか, 加藤大三, 八木哲也. ; 当院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症届出例の検討 . 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会/第 65 回日本化学療法学会総会 合同学会 2017.4 東京
 - 3) Yagi T, Iguchi M, Tetsuka N, Morioka H, Matsumoto A, Kato H, Tomita Y. ; Early implementation of active surveillance on detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Infectious Diseases Society of America (IDWeek2017). San Diego, CO. 2017.10.
 - 4) Tetsuka N, Iguchi M, Morioka H, Tomita Y, Yagi T. ; Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacter cloacae in a University Hospital in Japan. Infectious Diseases Society of America (IDWeek2017). San Diego, CO. 2017.10.
 - 5) 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
- 6) 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
- 7) 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—, 第28回臨床微生物学会総会, H29.1.20.-22, 長崎
- 8) 矢野雷太, 鹿山 鎮男, 久恒 順三, 鈴木 里和, 山下 明史, 黒田 誠, 柴山 恵吾, 大毛 宏喜, 菅井 基行: 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* が保有する新規カルバペネマーゼ GES-24 の解析, 第65回日本化学療法学会西日本支部総会, 2017.10, 長崎
- 9) 黒尾 優太, 鹿山 鎮男, 久恒 順三, 森 三郎, 山下 明史, 黒田 誠, 大毛 宏喜, 菅井 基行: 中国地方にて分離された *Delftia acidovorans* が保有する IMP-34 プラスミドの解析, 第65回日本化学療法学会西日本支部総会, 2017.10, 長崎
- 10) 田寺 加代子, 鹿山 鎮男, 大毛 宏喜, 菅井 基行: 西日本で分離された IMP-6 産生腸内細菌科細菌の鑑別におけるカルバペネマーゼ鑑別ディスク Plus の有用性, 第65回日本化学療法学会西日本支部総会, 2017.10, 長崎
- 11) 池田光泰, 桑原 隆一, 鹿山 鎮男, 大毛 宏喜, 菅井 基行: 広島県における ESBL 産生菌と CRE の検出状況 (第8期調査), 第65回日本化学療法学会西日本支部総会, 2017.10, 長崎
- 12) 原 稔典, 小野寺 一, 樫山 誠也, 木場 由美子, 田寺 加代子, 長岡 里枝, 鴨川 瑞樹, 北野 弘之, 梶原 俊毅, 横崎 典哉, 大毛 宏喜: 血液培養検体における ESBL (extended-spectrum -lactamase) 産生菌の CTX-M 型の迅速検出, 第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2018.2, 岐阜
- 13) Yoshiaki Gu. SAVE antibiotics, SAVE children -Challenges to tackle antimicrobial resistance-. Symposium Antimicrobial resistance and Infection control in Asia. Tokyo, 21 Sep. 2017
- 14) 具芳明: 抗菌薬適正使用の推進、第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第64回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会シンポジウム 11 AMR 対策アクションプラン時代の感染症診療・対策、東京、2017.11.1.
- 15) Tanabe M, Muraki Y, Yamasaki D, Kato G, Yagi T. Geographical analysis of Antimicrobial Consumption Surveillance using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB JAPAN) 2011-2013. IDWeek 2017, San Diego, CA, 2017.10
- 16) Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Yagi T. Age-specific Distribution of Antimicrobial Use Surveillance using National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB Japan) 2011-2013. IDWeek 2017, San Diego, CA, 2017.10
- 17) 田辺正樹, 村木優一, 山崎大輔, 八木哲也. ナショナルデータベース (NDB) を用いた地域別抗菌薬使用量調査. 第65回日本化学療法学会西日本支部総会 (長崎), (2017.10)
- 18) 山崎大輔, 田辺正樹, 村木優一, 大曲貴夫, 八木哲也. ナショナルデータベースを用いた抗菌薬使用量動向調査-卸データとの比較、年齢階級別の解析- 第33回日本環境感染学会・学術集会 (東京), (2018.2)
- 19) 藤本修平: 耐性菌と戦うサーベイランスシステム: 日本の耐性菌 対策を支える JANIS, JACS, RICSS の現状と将来, 第90回日本細菌学会総会, H29.3.19-21, 仙台
- H. 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