

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

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。これまでの解析の結果、地域特有の薬剤耐性菌の拡がり証明された一方で、微生物検査を外部委託している医療機関では、必ずしも正しく耐性菌を検出していないことが明らかになってきた。加えて慢性期病棟や高齢者施設では、水面下で長期間にわたり耐性菌が拡がっていた。これらの施設では、耐性菌の蔓延に対して対策の決め手が無いのが現状で、現時点では拡がりの把握に務めることが対策立案のための第一歩と考える。

A. 研究目的

薬剤耐性菌は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）が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。

従来広島県で実施してきた地域サーベイランスシステムでは、結果をどのように活用し、薬剤耐性対策にどう生かすのかを模索してきた。おもに急性期医療機関を中心にサーベイランスを行ってきたが、CRE の分離頻度は決して高くなかった。しかし慢性期の医療機関や高齢者施設での CRE の拡大が報告されるようになり、地域サーベイランスが急性期医療機関のみでは十分でないことが明らかになってきた。そこで慢性期医療機関での環境調査等を通じて、現状の把握と対策の立案を試みた。

B. 研究方法

1) 外部委託検査の CRE 検出精度評価

微生物検査の外部委託企業にて、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。

2) 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、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。

C. 研究結果

1) 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、しかも CRE と正しく判定されていなかった。

これらの株を CRE 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、いずれの方法でも正しく判定可能であった。外部委託検査企業で CRE を正しく判定できない株が存在する理由は、迅速検査で大量の検体を小孔で抗菌薬と混じて濁度を見るため、濁度の判定に誤りが出る可能性があることが示唆された。

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。

2) 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い、原因分析を行った。

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。

この医療機関では微生物検査は外部委託であり、これまで ESBL 産生菌と判定された菌株の中に CRE が存在していた可能性も否定できない。CRE の検出が目立つようになって、スクリーニングを開始したことで初めて問題点の把握に至った。慢性期医療期間や高齢者施設では、このような院内伝播が水面下で広がっていることを示唆する貴重な事例であった。

D. 考察

薬剤耐性菌対策は、感染防止対策加算などを通じて飛躍的に進歩している。このため JANIS の分析でも CRE の検出頻度は高くない。しかし現在のわが国の問題は、JANIS に参加していない医療機関や高齢者施設の状況が不明な点にあると考えられる。

高齢者施設での経管栄養やオムツ交換が原因とみられる CRE の拡がりはこれまで散発的に報告されてきた。しかし慢性期医療機関や高齢者施設では、微生物検査を積極的に行うことは少なく、仮に行う場合でも外部委託が一般的である。加えて感染防止対策加算を算定している医療機関と異なり、医療機関同士の地域連携に加わる機会に乏しかった。この結果一般的な感染防止対策のノウハウも少なく、職員教育も十分に行えていない。加えて感染対策に割く財源や人員は不足しているのが現状である。

我が国の薬剤耐性対策を更に一步進めるためには、これらの医療機関や高齢者施設に対する地域連携を強化する必要がある。まず外部委託で行われる微生物検査での CRE 検出精度を向上させなければならない。多数の検体を短時間で処理するために、迅速診断機器の CRE 検出感度は低い可能性があることを、我々は明らかにしてきた。検査機器メーカーに情報提供することで、既に機器の改善が進んでいる。また IMP-6 をはじめとする各種カルバペネマーゼを検出できるプライマーの開発も行ってきた。一般的に行われる CarbaNP テストや mCIM テストは、正確に CRE を検出出来る方法であり、多くの医療機関で活用可能であろう。

また、今後は慢性期医療機関や高齢者施設での薬剤耐性菌の院内伝播が起きていないかを調査する仕組みが必要になる。感染防止対策加算を算定していない施設に対して、どうアプローチするかが課題になっている。広島県では、院内感染症プロジェクト研究センターを 2005 年に設立し、県内全域から耐性菌株を収集し、分子疫学解析を行ってきた。このことが周知され、県内の様々な医療機関や施設より相談を受けるようになっていく。

何らかの耐性菌が多く検出されるとの相談

を受けた場合、直ちに患者由来の菌株解析を行うとともに、センター員が当該医療機関・施設を訪問し環境調査を行っている。この結果、患者由来の菌と同一株が環境から検出される事例を経験するようになった。一般的な接触感染対策に加え、シンクのように耐性菌に汚染されやすい院内環境を明らかにすることで、環境整備のポイントを当該医療機関に伝えることが出来、同様の他施設の事例でも生かすことが可能となる。

今後の課題として、慢性期医療機関・高齢者施設での感染対策教育がある。加算算定医療機関とは事情の異なる施設において、全く同じ感染対策を指導するのは現実的でない。CRE を保菌した患者が急性期医療機関から老人保健施設に入所した場合、紹介元医療機関からの情報により、過剰な感染対策が行われていることを目にしてきた。面会者のフルプレコーション、入浴制限、食器の消毒などである。急性期医療機関と異なる環境・職員の施設で、どのような対策が現実的で効果的かを明らかにしていかなければならない。

感染防止対策加算算定医療機関が指導的立場で地域の非算定医療機関や施設と連携するには、行政や医師会とのコミュニケーションが不可欠である。広島県では行政機関である感染症・疾病管理センター（通称：ひろしま CDC）と広島大学院内感染症プロジェクト研究センターが協力し合い、医師会に支援を行う体制を構築している。加えてひろしま CDC が設立・運営に関わっている NPO 法人ひろしま感染症ネットワークが人材育成と県民への啓発活動を担っている。

今後の薬剤耐性対策を地域レベルで行うには、行政、研究機関、医師会などが軸となったネットワークを構築し、機能するための人材育成を進めていく必要がある。国レベルのでサーベイランスでカバーしきれない部分を、きめ細かく地域でサポートすれば、継続的に薬剤耐性対策が充実した体制につながると考える。

E. 結論

薬剤耐性対策における地域での連携活動に

ついて述べた。国のサーベイランスを補完する地域でのネットワーク作りと、人材育成が重要と考える。抗菌薬の使用状況の調査と薬剤耐性情報との連動も今後の課題である。いずれもきめ細かい活動が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表等

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 榎山 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
- 4) 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]

2. 学会発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 原 稔典, 小野寺 一, 榎山 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

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

