

1. 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 30 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。その目的を完遂するために、医療機関における薬剤耐性菌の現状、分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析、医療機関等における感染制御、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多剤耐性アシネトバクター属菌、バンコマイシン耐性腸球菌のサーベイランスの検討を行った。そして、医療関連感染対策を実施するための支援ツールとして地域連携ネットワークだけでなく広く情報を提供するために、長崎大学病院検査部のホームページに本研究班の研究成果を公表するためのホームページを作成した。

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を提案する。

目的完遂のために、平成 30 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：分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析

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：多剤耐性アシネトバクター属

菌、バンコマイシン耐性腸球菌のサーベイランスの検討

また、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として、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としてホームページの作成を行った。

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 年度に収集し平成 29 年度に薬剤感受性試験を行った MRSA および CRE の遺伝子解析を行った。

研究 2. 分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析

生化学的性状に基づいた通常の検査で *Acinetobacter* 属として分離同定された菌株を塩基配列 (rplL-rpoB spacer, rpoB Zone 1) と OXA-51-PCR により再同定し、診療録を元に subspecies 毎の臨床像の差異がないかを後方視的に検討した。 *A. baumannii* (Ab) 14 例、 *A. nosocomialis* (An) 12 例、 *A. ursingii* (Au) 6 例、 *A. seifertii* (As) が検討対象となった。

研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究

平成 29 年度のアンケート調査の回答があった感染対策地域連携加算 1 施設 107 施設、同 2 施設 56 施設を対象に新たなアンケート調査を行った。

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

2017 年度に収集・解析した国内 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の AUD (Antimicrobial Use density) および DOT (Days of therapy) と耐性菌検出の状況の年度毎の相関について、IBM SPSS Statistics V25 を用いて解析した。

研究 5. 多剤耐性アシネトバクター属菌、バンコマイシン耐性腸球菌のサーベイランスの検討

感染症法上の届出義務がある感染症発生動向調査 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease: NESID) と任意参加の厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS) に関し、

国内での検出が少ない多剤耐性アシネトバクター (Multidrug-resistant *Acinetobacter*: MDRA) を例に公衆衛生上の活用方法を整理した。

また、薬剤耐性菌の疾病負荷の検討として、JANIS 検査部門での血液・髄液検体からの VRE の検出について検討を行った。

(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)。

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

MRSA の SCCmec typing では、SCCmec I が 18 株 (5.2%)、II が 119 株 (34.7%)、III が 5 株 (1.5%)、IV が 192 株 (56.0%)、untypable が 9 株 (2.6%) であり、SCCmec type IV が最も多かった。施設毎の SCCmec type でも、5 施設

中 4 施設で SCCmec IV の割合が最も高かった。

各施設で CRE と判定された 95 株の遺伝子解析を行ったところ、95 株中 16 株 (16.8%) がカルバペネマーゼ遺伝子を保有しているカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) であった。CPE16 株のうち、15 株が IMP-1、1 株が NDM および OXA-48 を保有していた。CRE に占める CPE の割合は、0%~87.5%と施設によって異なっていた。

研究 2. 分子生物学的手法で同定した Acinetobacter 菌血症症例の解析

Charlson Comorbidity Index (CCI) 平均は、Ab 群 3.29、An 群 2.08、Au 群 3.50、As 群 3.00、Pitt bacteremia score (PBS) は Ab 群 1.50、An 群 2.67、Au 群 2.17、As 群 6.33 で、As の PBS は Ab ($p=0.006$)、Au 群 ($p=0.038$)、An 群 ($p=0.06$) と比べて高かった。肺炎は、Ab 群のみに存在した。患者背景として Au 群に悪性腫瘍の頻度が多い傾向があった (Au 群 83% versus 非 Au 群 34%, $p=0.064$)。薬剤感受性は各群に大きな差はなく 14 日死亡率は全体で 14%であったが、各群間に差はなかった。

研究 3. 医療機関等における感染制

御に関する研究

加算 1 施設では CRE と CPE を区別して報告している施設が全体の 54.2%であったのに対し、加算 2 施設では、区別して報告している施設は 6 施設 (19.4%) にとどまっていた。CPE を報告している施設の約半数が、カルバペネマーゼ産生の確認を mCIM 法にて行っていた。また、メタロ-ラクタマーゼ産生検出に遺伝子検査を用いている施設は全体の 17.9%であり、そのほとんどは加算 1 施設であった。

加算 1 施設 72 施設のうち、抗菌薬適正使用支援チーム (AST) 加算を取得している施設は 59 施設 (81.9%) であった。AST 活動における専従職種については、看護師で申請している施設が 74.6%と薬剤師で申請している 16.9%を大幅に上回った。一方で、「どの職種が AST 活動の専従職種として相応しいか？」という設問に対して、93.2%の施設が薬剤師と回答しており、現場での薬剤師不足が明らかとなった。

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

緑膿菌における MDRP の割合、大腸菌における ESBL の割合、*Klebsiella pneumoniae* における ESBL の割合、*K. oxytoca* における ESBL の割合、

*Proteus mirabilis*におけるESBLの割合、大腸菌・クレブシエラ属・*P. mirabilis*におけるESBLの割合、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出数、*Staphylococcus aureus*におけるMRSAの割合と正の相関を認めた因子は年度毎に異なっており、全体として抗菌薬使用量と特定の耐性菌の割合に相関関係は認められなかった。

研究 5. 多剤耐性アシネトバクター属菌、バンコマイシン耐性腸球菌のサーベイランスの検討

疾病負荷はNESID(2015年37例、2017年28例)、JANIS全入院患者部門(2015年2例、2017年1例)は報告数が少なく代表性に課題があり、地理的解析は困難であった。JANIS検査部門の2017年のデータを見ると、MDRA分離患者数は200床以上の医療機関ではやや減少し、200床未満の医療機関では報告を認めなかった。MDRAの報告はNESID、JANIS検査部門、全入院患者部門いずれにおいても稀であり、1例の報告がアウトブレイクとしての性質を持っていた。また、VRE血流感染症に関しては、血液培養からのVRE分離菌数を、菌種毎に重複処理を行い、耐性割合(血液培養VRE分離患者数/血液培養腸球菌分離患者数)を示すことで、それら菌

種によるVRE感染症の疾病負荷を見積もることが可能であることが明らかとなった。

本研究では、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ことも目的となっており、医療関連感染対策を実施するための支援ツールとしてこれまでの研究成果を公開した(図)。地域連携ネットワークだけでなく広く情報を提供するために、長崎大学病院検査部のホームページに本研究班の研究成果を公表するためのホームページを作成した。本ホームページについては、研究代表者および研究分担者が所属する地域連携ネットワークを通じて周知を行なっている。

C. 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、MRSAおよびCREの遺伝子解析を行った。MRSAについては、全国的に市中感染型MRSAであるSCC*mec* type IVが院内感染型MRSAであるSCC*mec* type IIよりも多く検出されていることが明らかとなった。本研究の結果から、MRSAについては全国で同じような特徴の菌が拡散している可能性が示唆された。また、CREの遺伝子解析でも全国的にはIMP-1型ラクタマーゼ産生腸内

細菌科細菌が検出されていることが明らかとなった。CPE は CRE の 16.8% と少ない菌株数が検出されていた。しかし、医療機関等における感染制御に関する研究で CRE について CPE と non-CPE を区別して報告していない施設も一定数あることが明らかとなった。CPE と non-CPE は伝播経路に違いもあるため、CPE と non-CPE を区別して報告できるような体制を整えることが重要であると考えられる。

Acinetobacter 菌血症症例の分子生物学的手法では、菌種によって感染症発症部位や患者背景が異なることが明らかとなった。*Acinetobacter* 属は従来法では菌種レベルでの同定が難しいが、本研究の結果から、今後は菌種レベルまで同定する必要性があると考えられた。また、NESID や JANIS などのサーベイランスにおいても、菌種レベルでの検討を考慮する必要がある。

また、本研究では抗菌薬の使用量と薬剤耐性菌の割合に相関関係があるのか検討したが、明らかな相関関係は認められなかった。抗菌薬使用によって、一定の確率で薬剤耐性菌が出現することは *in vitro* や *in vivo* の検討で明らかとなっているが、出現した薬剤耐性菌が拡散していくまでは一定のタイムラグがあること

が予想される。そのため、5 年単位など長期間での抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合について統計学的検討を行うなど、他の方法での検証が必要と考えられる。

D. 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。本研究の成果をホームページで公開しており、これらの成果を用いて医療機関がマニュアルなどを作成することが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. Detection of extended-spectrum -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae using the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- -Lactamase (MBT STAR-BL) assay. J Microbiol Methods. 160: 154-6, 2019.
- 2) Yamakawa H, Kosai K, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Tsubouchi T, Kaneko Y,

- Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Molecular and epidemiological analysis of IMP-1 metallo-β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 25: 240-6, 2019.
- 3) Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Performance evaluation of the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance-β-Lactamase (MBT STAR-BL) assay for the detection of IMP metallo-β-lactamase activity in Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*.92: 275-8, 2018.
 - 4) Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Kitazaki T, Hasegawa H, Miyazaki T, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. *J Infect Chemother*. 24: 734-8, 2018.
 - 5) Nishimura F, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Takeda K, Uno N, Kosai K, Hasegawa H, Yanagihara K. Plasmid-Mediated AmpC-β-Lactamase and Underestimation of Extended-Spectrum-β-Lactamase in Cefepime-Susceptible Elevated-Ceftazidime-MIC Enterobacteriaceae Isolates. *Jpn J Infect Dis*. 71: 281-5, 2018.
 - 6) Kato H, Hagihara M, Murakami E, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Uno B, Mikamo H. Considerations about the use of a loading dose of daptomycin in a neutropenic murine thigh infection model with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Chemotherapy* 2018; 63(1): 13-19.
 - 7) Takata I, Yamagishi Y, Mikamo H. Association of the exoU genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother* 2018; 24(1): 45-52.
 - 8) Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. The

- epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24(7): 505-509.
- 9) Sakanashi D, Miyazaki N, Kawamoto Y, Ohno T, Yamada A, Koita I, Miyajima S, Suematsu H, Hagihara M, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Effect of sodium mercaptoacetic acid on different antimicrobial disks in the sodium mercaptoacetic acid double disk synergy test for detection of IMP-1 metallo-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Japan. *J Infect Chemother* 2019; 25(1): 75-77.
- 10) Takadama S, Yamagishi Y, Nakaminami H, Morishima T, Deie M, Mikamo H, Noguchi N. A case of acute septic arthritis of the hip joint caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive ST772 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother* 2019; 25(3): 212-214.
2. 学会発表
- 1) 賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、大曲 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 92 回日本感染症学会学術集会・第 66 回日本化学療法学会学術集会「医療機関における薬剤耐性菌の現状」2018 年 5 月 31 日 . 岡山.
- 2) Masaki Ishige, Norihito Kaku, Naoki Uno, Yoshitomo Morinaga, Hiroo Hasegawa, Koichi Izumikawa, Hiroshi Mukae, Katsunori Yanagihara. ASM microbe 2019 「 Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bloodstream infection 」 . 2018.06.08. Atlanta, United States.
- 3) 太田 賢治、賀来 敬仁、森永 芳智、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2018「MRSA 院内肺炎の臨床的・微生物学的特徴」. 2018 年 7 月 7 日 . 東京.
- 4) 太田 賢治、賀来 敬仁、森永 芳智、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. 第 88 回日

- 本感染症学会西日本地方会学術集会「MRSA 肺炎の原因菌の微生物学的特徴」. 2018 年 11 月 17 日. 鹿児島.
- 5) 賀来 敬仁、森永 芳智、大曲貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三鴨 廣繁、賀来 満夫、大石和徳、柳原 克紀. 第 34 回日本環境感染学会学術集会「日本での ESBL 産生菌および CRE の現状」. 2019 年 2 月 22 日. 兵庫.
- 6) 泉川公一. 第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 / 第 61 回日本感染症学会中日本地方会学術集会 / 第 66 回日本化学療法学会西日本支部総会「多職種で取り組む AMR 対策の現状と課題 ~ 長崎大学病院の取り組みを含めて ~」. 2018 年 11 月 16 日. 鹿児島.
- 7) 泉川公一. 第 30 回日本臨床微生物学会「AMR 対策の動向と今後 ~ 成果指標は達成できるのか!? 多職種連携や新しい武器の重要性 ~」. 「シンポジウム 20 今、求められる CPE/CRE 対策と実践 感染対策」. 2019 年 2 月 2 日. 東京.
- 8) 泉川公一、賀来敬仁、森永芳智、大曲貴夫、山本善裕、三鴨廣繁、賀来満夫、大石和徳、柳原克紀. 第 34 回日本環境感染学会総会・神戸「感染防止対策加算を取得している医療施設における感染制御の実態調査」. 2019 年 2 月 22 日. 神戸.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし



→ 患者さんへ



→ 医療関係の皆さんへ



→ 病態解析・診断学の紹介



→ 臨床検査技師を目指す皆さんへ

厚生労働科学研究費補助金
「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」
研究成果

HOME > 厚生労働科学研究費補助金「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」研究成果

本ページは、平成28（2016）年度～平成30（2018）年度に行われた厚労科研「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（H28-新興行政一般-003）」の研究成果を一般に公開するために作成しました。医療機関・地域での薬剤耐性菌の感染制御にお役立てください。

研究代表者

柳原 克紀（長崎大学）

研究分担者（50音順）

泉川 公一（長崎大学）
大石 和徳（国立感染症研究所）
大曲 貴夫（国立国際医療研究センター）
賀来 満夫（東北大学）
三嶋 廣繁（愛知医科大学）
山本 善裕（富山大学）

本ページで表示されている研究者の所属は、
本研究の研究期間（2016年4月～2019年3月）のもので、
現在の所属とは異なる場合があります。

H O M E

ごあいさつ

臨床検査専門医
を目指す方へ

長崎臨床検査
Reversed-CPC 研究会

ISO15189認定取得

検査部 facebook

検査部 blog

お問い合わせ

長崎大学病院検査部
〒852-8501
長崎市坂本1丁目7番1号

研究成果概要

平成28（2016）年度 [📄](#)
平成29（2017）年度 [📄](#)
平成30（2018）年度（2019年6月公開予定）

総括研究報告書

平成28（2016）年度 [📄](#)
平成29（2017）年度 [📄](#)
平成30（2018）年度（2019年6月公開予定）

分担研究の概要

① 医療機関における薬剤耐性菌の現状

本研究に参加した5施設で検出されたMRSA、ESBL、CRE、MDRA、MDRPの臨床分離株を収集し、薬剤感受性試験や遺伝子解析を行った研究です。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#) 平成29（2017）年度 [📄](#)

② 抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の関連性

本研究に参加した5施設における抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合が関連するのについて解析した研究です。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#) 平成29（2017）年度 [📄](#)

③ 日本における感染制御の実態調査

全国の医療機関を対象に薬剤耐性菌に対する感染制御策やAST活動の現状についてアンケート調査を行った研究です。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#) 平成29（2017）年度 [📄](#)

④ 国民の抗菌薬に対する意識調査

医療従事者以外の国民の皆さんを対象に抗菌薬に対する意識についてインターネット調査を行った研究です。

- ・研究のまとめ [📄](#)（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#)

・原著論文 [📄](#)（英語）

⑤ 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

東海地方の成人から検出された肺炎球菌の菌株について血清型および薬剤感受性を解析し、ワクチン導入の影響について解析した研究です。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成29（2017）年度 [📄](#)

・原著論文 [📄](#)（英語）

⑥ 日本におけるCRE感染症の現状

2015年の感染症発生動向調査の結果からCRE感染症の現状を解析した研究です。また、海外文献情報の調査も行い、日本との違いについても研究しました。

- ・研究のまとめ（一般向け）
- ・分担研究報告書（PDFファイル）

平成28（2016）年度 [📄](#)