

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、一つのネットワークモデルの提示、共有・活用可能な資料やガイドの作成、ネットワーク支援ツールの開発、我が国での CRE 感染症症例の臨床的解析を行った。ネットワークモデルとしては、行政や医師会などの参加が必須で、サーベイランスの情報共有、相互啓発と対策の標準化、有事での相互支援が重要であり、今後加算算定外の中小医療機関や介護施設にも支援が必要と考えられた。資料・ガイドとしては、「CRE/CPE 感染対策のエッセンス」、「グラム陰性薬剤耐性菌制御に関わる環境整備に関する資料集」、「介護施設等における薬剤耐性菌対策ガイド」、「外来における急性気道感染症に対する抗菌薬適正使用の実践を推進することのための患者向け説明用資材」を作成した。支援ツールは、J-SIPHE 開発に連動して抗菌薬使用量調査法を開発し、販売量データや NDB から我が国での抗菌薬使用量データを解析した。また J-SIPHE とは独立して複数施設での薬剤耐性菌検出状況を可視化するようなツール（複数施設解析版 2DCM-web、 Σ -alert matrix など）を開発した。CRE 感染症症例の臨床的解析では、我が国での CRE 感染症の特徴、死亡のリスク因子を明らかにした。さらに、3 年間で得た知見をもとに地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌対策の提言をまとめた。これらの知見は、地域連携ネットワークに基づいた薬剤耐性菌対策の質向上と標準化に資するものであり、今後の我が国の AMR 対策アクションプランに沿った対策を推進する上での政策形成にも役立つ有用な情報となったと考えられる。

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）
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）
大毛宏喜（広島大学病院・感染症科・教授）
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）など有効な感染症治療薬が限られた多剤耐性菌は世界的な拡がりを見せている。この問題は、単に臨

床的だけでなく、先進国・発展途上国も含めた公衆衛生学上の大きな問題となっている。疫学的には我が国での多剤耐性菌の検出は、諸外国に比べ現時点では低い状況であるが、今後の増加が見込まれ、対策をとることが喫緊の課題となる。2015 年に WHO は薬剤耐性（AMR）Global Action Plan を策定し、各国にアクションプランの策定を促した。2016 年 4 月に我が国でも「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が発出され、2020 年までの包括的な薬剤耐性菌対策が提示された。それに基づき、新たなサーベイランスシステムの構築や感染対策や抗菌薬適正使用の推進など、現在様々な対策が展開されている。

我が国の薬剤耐性菌の感染対策については、

感染防止対策加算によって基づいた感染制御の地域連携ネットワークが構築されているところが特徴であり、このネットワークによる情報共有や相互支援を強化し推進していく必要がある。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地域により様々で、加算算定外の施設を巻き込む仕組みはまだ未成熟であり、現場で共有し薬剤耐性菌対策を展開していくための参考資料なども十分でない。特に多剤耐性菌の検出が少ない平時から多発する有事において、地域連携の中でどのように対策を行っていくかという視点や、薬剤耐性菌特に薬剤耐性グラム陰性菌の対策における環境管理の問題、そして人的・経済的にも制約の多い高齢者介護施設における薬剤耐性菌対策、外来での抗菌薬適正使用をさらに推進するためのツール、の情報や資料は欠如している。

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に活用して、我が国の薬剤耐性菌対策の推進に貢献することを目的とするものである。そのために、

- 1) 地域連携ネットワークで共有できる実践的な薬剤耐性菌対策や抗菌薬適正使用を推進するための資料の作成
 - 2) 将来を見据えたネットワークのモデルの提示と活動の実践、そして課題の探索
 - 3) ネットワーク活動、特にサーベイランス活動を支援する仕組みやツールの開発と J-SIPHE 開発への協力
- を行い、同時に求められる地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌対策のための提言を作成することを目的としている。

これらの研究班活動からもたらされる成果は、以下の行政施策に貢献するものである。

- 1) 医療機関等における薬剤耐性菌対策の質向上と標準化、地域連携ネットワークの強化（行政が参画し加算非算定施設も取り込んだ地域連携モデルを提示）という厚生労働行政の課題に対して直接及び間接的な波及効果のある、資料・情報が得られる。
- 2) 国策として AMR-CRC で開発されている J-SIPHE の新規導入を支援する。

3) J-SIPHE 以外の地域連携支援ツールを開発し感染制御の地域連携を支援する。

4) 「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」の作成を進めるための検討資料と、そのダイジェスト版を作成する際の基礎資料を提供する。

5) 抗菌薬販売量データや NDB に基づいた抗菌薬使用量のデータは、我が国における抗菌薬使用実態を明らかにし、今後の政策作成に対する基礎的知見を提供する。

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）

1) 多剤耐性菌の産生するβ-ラクタマーゼの型を鑑別するディスク法を考案

医療機関内で多剤耐性菌の感染対策を行うには、各菌の薬剤感受性検査だけでなく、β-ラクタマーゼの型が、特にカルバペネマーゼの型が容易に検出できる検査が必要である。市販の薬剤感受性ディスクの配置を工夫して、10 cm シャーレ 1 枚で可能となるような、鑑別法を考案した。

2) 国公立大学附属病院 4 施設での院内感染症 Point Prevalence Survey (PPS)

PPS はある一時点で施設横断的なデータを収集して、現状をもれなく把握する有用な手段である。平成 27 年 7 月に、名古屋大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、広島大学病院の 4 施設において、院内感染症の発生状況、及び抗菌薬使用状況について PPS を実施し、その後解析を行った。

3) 名大病院での CRE 検出患者の臨床的解析

平成 29 年度の課題として、平成 26 年 9 月から平成 28 年 12 月までの間に名大病院で検出された、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 2μg/ml、IPM-MIC 2μg/ml かつ CMZ-MIC 64μg/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。

4) 国公立大学附属病院 28 施設における CRE

感染症患者の臨床的解析

国公立大学附属病院感染対策協議会所属施設のうち研究への参加に同意が得られた 28 施設において、平成 26 年 9 月から平成 28 年 12 月までの間に CRE による感染症症例(5 類感染症の届出例) 165 例について、その患者背景、感染症の種類、治療内容、予後の情報を収集した。同時に CRE の菌種や薬剤感受性の情報も収集し、平成 30 年度に臨床的解析を行った。

5)「CRE/CPE 感染対策のエッセンス」の作成

平成 28 年から 3 年間の国内外のエビデンスの集約と、自施設や地域連携での経験、班会議等での情報共有を通じて CRE/CPE の医療機関における感染対策のエッセンスをまとめた。CRE/CPE 検出の少ない平時と多発時(有時)に分けて、我が国で構築されている感染防止対策加算に基づいた地域連携ネットワークの活用や行政への適切な届け出と連携など、我が国特有の背景を考慮して作成した。

さらに、3 年間の研究班の知見をもとに地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌対策についての提言を、班員全員のディスカッションのもと作成した。

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)

1)「グラム陰性薬剤耐性菌制御に関わる環境整備に関する資料集」の作成

平成 28 年度より継続的に薬剤耐性 GNR 感染制御における、病院環境整備に関する国内外のガイドラインや論文などの精査を行い、アウトブレイク防止のための、効果的な病院環境整備について、我が国における問題点および課題の検証を行った。加えて、平成 29 年度には、感染防止対策加算 1 届出病院を対象として、特に薬剤耐性 GNR を念頭においた病院環境整備に関するアンケート調査を行い、現状の実態把握を目的とする研究を行った。アンケートの概要は以下のとおりである。

I. 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)

これらの研究成果をもとに、平成 30 年度には医療機関の病院環境整備で活用できる「グラム陰性薬剤耐性菌制御に関わる環境整備に関する資料集」の作成を行った。

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)

1)「介護施設等における薬剤耐性菌対策ガイド」の作成

平成 28 年度には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 施設を対象に、薬剤耐性菌対策の現状についてアンケート調査を行った。また平成 29 年度には、高齢者介護施設における薬剤耐性菌対策についての関連ガイドラインを検索し情報収集・解析を行った。平成 30 年度にはアンケート調査やガイドライン等の調査結果をもとに「介護施設等における薬剤耐性菌対策ガイド」の内容・構成に関する方向性を検討した。まずその内容について、平成 30 年 5 月の第 1 回班会議で提示し、議論および意見集約を行った。それを踏まえ作成した素案について、さらに電子メール等により研究班員から意見を集め、修正・加筆を行った。最終的には平成 30 年 12 月の第 2 回班会議にて内容等を提示し、議論および意見集約を行った。その結果現場でより活用しやすい、概要版を追加作成することとなった。

4. 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)

1) 外来での抗菌薬適正使用推進のためのツールの作成

平成 28 年度には、海外ですでに使われている外来感染症診療ガイド(ベルギーとスウェーデンのもの)を参照して外来診療で重要と考えられる疾患をリストアップした。この検討で拳

げられた感染症について、国内の関係学会のホームページや医学書書店の通販サイトを検索して国内ガイドラインを検索し、入手した。このようにして収集した各国内ガイドラインをガイドライン作成過程における作成手法の厳密さと透明性を評価するツールである、AGREEII (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II, <http://www.agreetrust.org/>)を用いて評価した。

平成 29 年度には、アクションプランや抗微生物薬適正使用の手引き第一版（以下、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)抗生物質適正使用の意識 6)抗生物質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。平成 30 年度にはその結果を踏まえ、患者説明用の資材を作成することとした。厚生労働省が作成した手引きに基づき、急性気道感染症（感冒、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性気管支炎）の患者に対して抗生物質を処方しない際に医師が説明用に用いることを目的に作成した。

作成した資材はアンケート調査に協力した 10 医師会に 2019 年 1 月から 2 月にかけて送付し、内容についてのフィードバックを求めた。得られたフィードバックを踏まえ、2019 年 3 月末までに資材の完成版を作成した。

5. 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）

1) 薬剤耐性菌地域連携ネットワークモデルの提示及びネットワーク活動の実践と課題

平成 28 年度には、広島大学を中心とした「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あり、このセンターの薬剤耐性サーベイランス機能の評価を行った。また、薬剤耐性対策を地域レベルで行う際のモデルとなる実

践的な AMR 対策を広島大学病院内で構築したが、その有効性と問題点について検討した。

平成 29 年度には、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。また、CRE が比較的多く検出される慢性期医療機関（加算算定外施設）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。こうした活動に基づき、加算算定外施設にも支援可能な形の、一つの地域連携モデルを提示した。

平成 30 年度には、地域連携モデルをより有効に機能させるため、まず「地域 ICT」の実現に向けて、地域の中核医療機関に所属する ICT が自治体、医師会、被支援施設とどのような連携を取れば支援が可能になるかを広島県とともに検討した。次に JANIS 還元データを使用したローカルサーベイランスを構築するために、鳥取大学が中心となって作成したソフトウェアを活用し、地域レベルで簡便に耐性菌サーベイランスを行うとともに、抗生物質使用データとの統合を試みた。

6. 抗生物質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）

1) 販売量や NDB を用いた全国の抗生物質使用動向調査

平成 28 年度には、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。抗生物質使用動向を把握するための指標は、以下に示す式により算出を行った。

$$\text{AUD (DDD}/100 \text{ bed-days)} \\ = \frac{\text{使用量 (g)}}{\text{DDD (g)} \times \text{入院患者延数 (床・日)}} \times 100$$

DOT (DOTs/ 100 bed-days)

$$= \frac{\text{使用日数 (日)}}{\text{入院患者延数 (床・日)}} \times 100$$

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

DDD: Defined Daily Dose

また、ワンヘルス動向調査においては、各抗菌薬使用量を力価（トン）で集計した。

NDBなどのデータを効率良く利用するために、有識者（京都大学 加藤源太、三重大学 田辺正樹）も交えて議論し、NDBなどの有効利用方法について検討した。それに基づき平成28-29年度にNDBを活用した抗菌薬の年齢別使用量についてまとめた。

2) 抗菌薬使用量調査のための支援ツールの開発とJ-SIPHE 開発支援

また、平成28-30年度においても継続してJACSのホームページを運用した。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。

さらに、平成28-30年度でRICSSからJ-SIPHE開発過程で支援を行った。まず全国の薬剤使用量データを集約解析するJACSのホームページを運用し、データ形式に依らず抗菌薬使用量を算出することが可能なプログラム(Drug Usage Aggregate System:DUAS)を開発した。そのDUASをJ-SIPHEへ連携するため、新たに改修を行った。J-SIPHE開発時にJACSにおける問題点や集計方法について情報を提供した。

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）

1) 「感染対策の地域連携支援システム」（RICSS）からJ-SIPHE事業化支援

平成28年度には、これまで開発を進めてきたRICSSがAMEDからの資金により実開発されることとなったが、それに先だって、仕様の検討、基本設計の再確認を行った。また、事業化が決定したために、事業に必要な仕様を再検討し、一部実装に導いた。RICSSの実開発からJ-SIPHE開発に引き継がれ継続して支援を行った。

2) J-SIPHEのAMR関連情報還元プラットフォーム化（デザインと提言）

RICSSの双方向的な情報還元機能と、視覚的

データ還元を行う機能を活かし、AMRに関する情報還元を一元的に行う仕組みとして活用するDashboard機能を提案し、具体的な実現の方法を検討し、提言した。

3) 薬剤耐性菌の検出、検出時の対応を容易にする耐性菌条件警告案内メッセージの開発、公開、普及、改良

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。平成28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。

4) 耐性菌等の地域での拡散を可視化する複数施設版（広域）2DCM-webの開発、公開、普及、改良

平成29年度には、施設を超えた耐性菌等の拡散を可視化するために利用できる複数施設版2DCMを独立したweb applicationとして開発し、公開した。また、平成30年度には研究会学会での発表にて普及を図った。データベースの内蔵により大きなデータを扱えるようにし、さらに、取り込んだデータのデータベースでの保存を可能にした。改良版を公開した。

5) 施設内の長期間全菌株の拡散を俯瞰するΣ-alert matrix stand-alone版開発公開、普及、改良

平成30年度には、菌の異常集積を検出し、菌の院内拡散を早期に発見する菌の確率的異常集積自動検出ソフトを開発した。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ものがΣ-alertであるが、これにカラースケールを用いてヒートマップ（matrix）化したものがΣ-alert matrixである。PMALおよびPMALに基づくΣ-alert matrixを独立して動作するstand-alone番として開発し、2DCM-webなどと同様のweb applicationとして公開し、改良を行った。

6) JANIS還元情報の安全な利用を目的とした生年月日除去ツールの開発、公開、普及、改良

平成30年度には安全にJANIS検査部門月報全データ（CSV）を取り扱い、複数施設解析版2DCM-webなどを有効利用するために、JANIS検査部門月報全データ（CSV）から生年月日を削除するツールを開発、公開、学会発表などを通じた普及を行った。

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、「人を対照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。多施設共同研究においては、主たる研究機関でまず倫理審査で承認を受け、その後協力施設で倫理審査の承認を受けてから研究を開始した。いずれの場合も個人の人権の尊重し、個人情報保護に十分注意して研究を実施した。

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）

1) CRE 感染症に関する臨床的及び微生物学的研究

国公立大学付属病院感染対策協議会に所属する 28 施設が CRE 感染症患者の臨床的微生物学的研究に参加した。2014 年 9 月～2016 年 12 月にこれらの施設で、治療が行われた CRE 感染症症例（5 類感染症の届出例）は計 165 例あった。70 歳以上の高齢者が約半数を占め、基礎疾患として固形がん患者が約 60%、脳血管疾患、腎障害、糖尿病患者が約 25%に見られ、Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 3 が約 55%であった。また手術歴、ICU 治療歴がありカテーテルやドレーンなどのデバイスが留置されている患者が多く、22 例の患者には過去 3 か月以内に抗菌薬使用歴が認められなかった。

感染症の内訳は、菌血症が 38%に見られ、尿路感染症が最も多く、次いで胆管炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、菌血症（感染源不明）、肺炎と続いた。治療内容は約 25%で抗菌薬併用療法が行われており、全体として死亡率は 14.9%であった。

CRE の菌種は、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter (Klebsiella) aerogenes* がそれぞれ、40%及び 33%で、その他の腸内細菌科細菌が 25%を占めた。CRE の中で CPE は 35 株（21%）で、その内訳は、*E. cloacae* 21 株、*K. pneumoniae* 5 株、*E. coli* 4 株、*C. freundii* 2 株、*K. oxytoca* 2 株、*E. aerogenes* 1 株であった。CRE の検出基準で考えると、MEPM-MIC $2\mu\text{g/ml}$ を満たすものは 65 株あり、一方 IPM-MIC $2\mu\text{g/ml}$ かつ CMZ-MIC $64\mu\text{g/ml}$ を満たすものは 96 株であった。CPE は全て MEPM-MIC $2\mu\text{g/ml}$ を満たしていた。IPM-MIC $2\mu\text{g/ml}$ かつ CMZ-MIC $64\mu\text{g/ml}$ を満たす CRE 株は、MEPM-MIC $2\mu\text{g/ml}$ を満たす CRE 株

に比べ、 β -ラクタム薬、フルオロキノロンの MIC が高い傾向にあった（表 1）。

MEPM-MIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$

	S	I	R
MEPM	0	18	47
IPM	16	19	29
CMZ	0	4	54
PIPC	7	10	42
PIPC/TAZ	18	10	24
CTX	1	1	49
CTRX	2	1	45
CFPM	9	11	37
LVFX	37	3	20
CPFX	10	3	7
AMK	60	3	2

IPM-MIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$ かつ
CMZ-MIC $\geq 64\mu\text{g/ml}$

	S	I	R
MEPM	96	0	0
IPM	0	84	12
CMZ	1	1	94
PIPC	74	8	8
PIPC/TAZ	65	4	4
CTX	45	2	16
CTRX	51	1	12
CFPM	84	1	2
LVFX	82	3	0
CPFX	45	1	2
AMK	87	3	3

表 1

	死亡例 n(%)	生存例 n(%)	OR (95% CI)	p値
男性	17(79.2%)	95(68.6%)	1.07(0.39-3.30)	1
年齢 > 60	19(79.2)	94(68.6)	1.73(0.57-6.34)	0.34
年齢 > 70	15(62.5)	64(46.7)	1.89(0.72-5.26)	0.19
年齢 > 80	4(16.7)	23(16.8)	0.99(0.23-3.36)	1
固形癌	15(62.5)	68(49.6)	1.69(0.64-4.68)	0.27
血液腫瘍	2(8.3)	7(5.1)	1.68(0.16-9.64)	0.62
転移性腫瘍	9(37.5)	14(10.2)	5.19(1.68-15.69)	0.0017
手術歴あり	14(58.3)	80(58.8)	0.98(0.37-2.66)	1
臓器移植歴	1(4.2)	7(5.1)	0.81(0.02-6.79)	1
H SCT	1(4.2)	5(3.6)	1.15(0.02-10.95)	1
ICU入室歴	12(50.0)	61(45.2)	1.21(0.46-3.18)	0.66
Charlson Comorbidity Index ≥ 3	20(83.3)	68(49.6)	5.03(1.57-21.3)	0.0031
Enterobacter sp.	17(70.8)	102(74.5)	0.83(0.30-2.59)	0.8
カルバペネマーゼ産生	4(16.7)	31(24.8)	0.61(0.14-2.02)	0.6
MEPM-MIC > 2	11(52.4)	82(39.7)	1.66(0.60-4.71)	0.34
3rd Ceph R	13(59.1)	77(56.6)	1.11(0.41-3.15)	1
キノロン R	3(12.5)	30(21.9)	0.51(0.09-1.89)	0.41
AMK R	2(8.7)	9(6.7)	1.33(0.13-7.11)	0.66
菌血症	16(66.7)	50(36.5)	3.45(1.29-10.02)	0.007
併用療法	5(26.3)	33(25.4)	1.05(0.27-3.39)	1

表 2

患者の 28 日死亡に関わるリスク因子を解析すると表 2 のようになる。

転移性腫瘍あり、CCI 3、菌血症ありが有意な因子であった。このうち、転移性腫瘍ありはCCI の一部分でもあるので、菌血症とCCI 3が有意な因子であると考えられた(多変量解析でも同じ結果であった)。

2) CRE/CPE(カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌)対策のエッセンスの作成

国内外のエビデンスや資料を多数参考にして作成したが、詳細な内容にするよりも、簡潔で必要度が高い情報をわかりやすく集約した。さらには、我が国の感染防止対策加算に基づく地域連携や行政との連携を考慮に入れ、広く適用できる内容となるよう配慮した。CRE/CPEの検出がない、または非常に少ない平時の対策として、

1) CRE/CPEの検出方法を確立する
2) CRE/CPEが検出された時に適切な感染対策がとれるよう体制を整えておく
3) 保菌ハイリスク患者では、保菌スクリーニング検査を考慮する

4) 地域でのCRE/CPEサーベイランスに参加するを挙げている。またCPEが検出された場合、またそれが多数になる場合の対策として、

1) CREでは通常の接触感染対策を、CPEではより厳重な接触感染対策をとる

2) 積極的保菌調査の実施を考慮する

3) 施設内の多職種での情報共有を行う

4) 地域連携ネットワークでも情報共有するとし、感染対策をとってもさらにCPEの検出が持続する場合の対策としては下記のを挙げた。

1) 病棟の一時閉鎖、入院制限等を考慮する

2) 適切な時期に保健所に報告する

3) 疫学調査を行いアウトブレイクの原因を追究して対策を強化する

4) 連携している医療機関から支援を仰ぐ

5) 適切な時期に適切な方法で公表も考慮する

何例以上の発生を多発事例(アウトブレイク)とするか、という基準は難しいところはあるが、保健所への適切な時期での報告、地域連携ネットワークでの相互支援、公表への配慮などを要点として挙げた。具体的な内容については本報告書の添付資料を参照にされたい。

また、3年間の研究班で得られた知見をもとに作成した提言は、本報告書の添付資料を参照にされたい。

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)

1) 「グラム陰性薬剤耐性菌制御に関わる環境整備に関する資料集」の作成

薬剤耐性菌の環境汚染と感染アウトブレイクの関連については、基礎および臨床含めて数多くの報告があり、その重要性は既に認知されている。本資料集では、環境汚染に関連した薬剤耐性GNRのアウトブレイクに関する最新情報を集約し、感染制御に有用な資料を提供するために、「グラム陰性薬剤耐性菌制御に関わる環境整備に関する資料集」を作成した。具体的な内容については分担研究報告書に添付されたものを参照にされたい。

a) 薬剤耐性菌による病院環境の汚染と院内感染との関係について

病院環境の汚染と医療関連感染との関連については、いくつかの重要な院内感染起因病原体の環境汚染が院内伝播に関与することが知られている。グラム陽性薬剤耐性菌や芽胞形成菌では、乾燥した環境表面でも生存期間が比較的長い。GMRでは、手洗い場などの水回りに生息し、医療関連感染の原因となることが報告されている。薬剤耐性GMRの感染制御においては、環境整備とともに、手指衛生などの標準予防策遵守や抗菌薬適正使用ももちろん重要な要素となる。

b) 環境汚染と関連したグラム陰性薬剤耐性菌のアウトブレイクの報告について

Acinetobacter属については、ICUなどの集中治療室での報告が多く、病院全体で汚染の報告もあった。Acinetobacter属は、他のグラム陰性桿菌と比較して環境中で長く生存できる特性を有しており、医療関連感染の中でも、人工呼吸器関連肺炎(VAP)における原因菌として比較的頻度が高く、人工呼吸器関連の器具の汚染がアウトブレイクの原因となったとの報告が多い。その他、輸液ポンプやベッド、モニターなどの患者周辺環境やスタッフエリアの環境の汚染も報告されている。またシンクなどの水回りの汚染の報告もある。

P. aeruginosa に関しては、患者周囲環境より

も、シンクやシンクドレーン、シャワーなどの水回りの汚染が多い。我が国からは、医療施設において広く使用されている温水洗浄便座のノズルや自動尿測定装置の汚染が、多剤耐性緑膿菌（MDRP）のアウトブレイクの要因と疑われた事例の報告があり、汚染源として注目される。また、*P. aeruginosa* では、ICU よりも血液内科病棟でのアウトブレイク報告が多く、高度免疫不全者における日和見感染症として感染発病する例が多いことが示唆される。*B. cepacia* はシンクドレーンや人工呼吸器の汚染が報告されている。

薬剤耐性腸内細菌科細菌では、ESBL 産生菌と CRE（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）の報告が多い。CRE は欧米の主要な耐性クローンである KPC 型カルバペネマーゼ産生菌の報告が大多数である。わが国では、メタロ-β-ラクタマーゼ（MBL）産生の CRE によるアウトブレイクの報告が多い。わが国では多菌種の MBL 産生 CRE が複数病棟から検出され、病院全体のアウトブレイクの原因病原体となっていたとの報告があり、汚染環境としては、CRE で汚染した物品のシンクでの洗浄がその要因と考えられた。

耐性菌獲得のリスク因子評価のためのメタ解析では、カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* および CRE については、環境の汚染源やリザーバーとしてシンクが最も多いと報告されている。また ESBL 産生 *Klebsiella* 属でもシンクが比較的多いと報告されている。

c) 感染制御のガイドラインにおける環境整備と研究・報告のまとめ

以下の3点についてまとめた。

清掃実施状況の監査およびモニタリング

- ・清掃業務手順書の作成、清掃実施状況の監査・モニタリングへの感染対策チーム（ICT）の関与

- ・客観的モニタリング手法の活用（環境培養法、ATP 測定法、蛍光マーカー法、等）

水回りの衛生管理、汚染除去について

- ・手洗いシンクと器具洗浄用シンクの分離
- ・汚染した水回りへの対策として、化学的除菌がまず行われるが、最も有効な対策は、汚染し

た器具の取り替えである

薬剤耐性菌感染 / 保菌患者退院後の最終清掃（消毒）について

- ・薬剤耐性菌感染 / 保菌患者が退院したあとの病室の最終清掃の徹底

- ・通常の最終清掃の徹底によっても環境汚染に基づく伝播が続く場合には、新たな病室消毒技術（蒸気化過酸化水素発生装置、紫外線照射装置）の活用を考慮する

2) 資料集の配布

本資料集をアンケート調査対象としてご協力いただいた全国の感染防止対策加算1届出病院に配布し、各施設での環境整備の参考資料としていただいた。

本研究班の研究代表者八木と研究分担者の飯沼は日本環境感染学会多剤耐性菌感染制御委員会の所属し、「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第2版」の一部を執筆し、多剤耐性菌対策の普及・標準化に貢献した。

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）

1) 作成したガイドの内容・様式

a) ガイド策定における基本方針

前年度までに実施したアンケート調査および既存ガイドラインの検討結果を踏まえ、「介護施設等における薬剤耐性菌対策ガイド」を作成した。策定においては、各薬剤耐性菌の解説、具体的な感染対策に関する情報、抗菌薬適正使用に関する情報、行政を含めた地域連携に関する情報について、本邦の介護施設の実状を反映した情報を、すべての職種が理解・共有可能な形で提供することを基本方針とした。

具体的には、各薬剤耐性菌の解説については、近年注目されるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌など MRSA 以外の菌も対象とし、本邦の介護施設・医療施設における分離頻度を含めた各薬剤耐性菌の特徴を提示することとした。具体的な感染対策については、介護施設では薬剤耐性菌の保菌/感染が把握できないことが多い状況を鑑み、感染性物質の取扱いや個人防護具の使用など、標準予防策の遵守に関する情報の整理および啓発を主眼に置くこととした。

抗菌薬適正使用については、上気道炎など抗菌薬が必要ない病態を提示する一方、外部医療機関との連携も含めた的確な状況把握や診断の重要性について提示することとした。行政を含めた地域連携については、感染症法上の届出やアウトブレイク時の報告など行政との連携とともに、他の医療施設との感染対策や感染症診療に関する日常的な連携の重要性について提示することとした。このほか、全体を通して平易な表現を用い、自発的な情報検索を促すよう関連情報の入手先などについても提示することとした。

2) 作成したガイドの具体的な内容

実際のガイドの内容については、分担研究報告書に添付されているものを参照にされたい。

項目立て

上述した基本方針に沿って各薬剤耐性菌、介護施設の特性、具体的な感染対策、抗菌薬適正使用および感染症診断、他の医療施設や行政との地域連携に関する項目を設けたほか、すべての職員が理解・共有できるように各対策の要点のまとめやチェックリスト、各種情報の入手先をまとめた項を追加した。

各薬剤耐性菌について

比較的高頻度に分離され広く認知されている MRSA や基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌科細菌に加え、分離頻度は低いものの高度耐性菌として問題になるバンコマイシン耐性腸球菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、多剤耐性緑膿菌およびアシネトバクターについて、本邦での分離頻度を含め解説した。さらに、文章による解説だけでなく、その要点を表にまとめた。

具体的な感染対策について

手指衛生および感染性物質の取扱い時における個人防護具の使用など、標準予防策の遵守に関する啓発や、環境整備、物品・機器の管理などに関する基本事項を中心に解説した。この中では、標準予防策という用語自体が誤って解釈されうるとの指摘もあり、誰もが理解できるように「いつでも実施すべき予防策」との表現を用いた。また、薬剤耐性菌保菌が把握されにくい状況を鑑み、接触予防策の適用については、「咳や痰が多い、下痢や便失禁がみられる、褥瘡からの排膿があるなど、周囲の環境が汚染されやすい症状・状況がある場合」として、保菌が判明しているか否かに関わらず、患者の状態をもとに判断することを推奨した。いずれの内

容についても、ポイントをまとめた表を作成した。

抗菌薬適正使用、感染症診断/検査

厚生労働省の「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」など、既存の診療ガイドラインを提示しつつ、上気道炎など抗菌薬を必要としない病態について解説する一方、適切な状況把握や診断の重要性について強調した。また、医師が常駐していない施設においては、事前に連携する医療機関と対応について十分協議しておくことの重要性にも触れた。

さらに、治療・診断だけでなく、手指衛生や咳エチケットの遵守、インフルエンザや肺炎球菌に対するワクチン接種の重要性についても述べた。

薬剤耐性菌対策に関する地域連携

上述した感染症診療における医療機関との連携のほか、感染対策においても医療機関との日常的な連携・相談体制を構築しておくことの重要性について解説した。また、感染症法上の届出やアウトブレイク時の報告など行政との連携についても根拠となる通知等を含め記載した。

対策の要点（“3つのポイント”）

上述した各項目の内容について、より理解しやすく、職種間で共有しやすいものになることを企図し、各対策の要点をそれぞれ3点ずつにまとめた項目を設けた。

発熱時の対応や地域連携体制の構築、物品の用意・配置などについては、それぞれ医療スタッフや施設管理者など、日常ケアを提供するスタッフ以外の関係者の関与・貢献が必要となる。そのため、これらの事項については、主体者が明確になるよう記載した。

チェックリスト

知識を深めるだけでなく、自発的な行動につながるための仕掛けとしてチェックリストを作成した。この中では、役割別、すなわち主体的に取り組むべき職員別に3種類のリストを作成した。

各種情報の入手先リスト

薬剤耐性菌の情報は、常に更新されうるほか、より詳細な情報が必要な時などにも、情報を自ら検索することが求められる。それを可能とするため、既存の関連ガイドラインや行政への届出・報告に関する法令・通知、薬剤耐性菌の動向に関するウェブサイトなど関連情報の入手先について、リストを作成した。この中では、

必要な情報を容易に入手できるよう、それぞれの文書の内容や閲覧可能な URL を併記する一方、入手に費用が発生する書籍などについては含めなかった。

概要版の作成

全体の構成がほぼ確定した段階で、より多くの介護施設およびその職員に利用されるよう、より要点のみに絞った概要版を作成することとした。具体的には、対策の要点部分とチェックリストの部分のみを抽出し、全 10 ページのものとした。

4. 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）

平成 28 年度は、ベルギー、スウェーデンの抗菌薬使用ガイドで取り上げられている疾患をもとに、国内の学会が発表しているガイドラインを検索し、見つかった国内ガイドラインのうち、15 ガイドラインを評価対象として AGREEII を用いて評価した。Minds に掲載されている 3 つのガイドラインについての評価結果は、領域 6 のばらつきは大きいものの総じてばらつきが少なく獲得評点は高い傾向が伺われた。一方で Minds に掲載されていない 12 ガイドラインの評価結果は、領域 3（作成の厳密さ）の獲得評点が低いガイドラインが多く、領域 1（対象と目的）や領域 6（編集の独立性）のばらつきが大きかった。複数の感染症を広く取り上げている日本感染症学会・日本化学療法学会のガイド・ガイドラインについての評価結果は、全体に獲得評点は低く、とくに領域 3（作成の厳密さ）領域 5（適用可能性）領域 6（編集の独立性）の低さが目立つ結果であった。こうした解析は、厚生労働省の作業部会における「抗微生物薬適正使用の手引き」作成時に参考となる資料となった。

また平成 29 年度に行った医師会へのアンケートでは（有効回答率 21.7%）、アクションプランや手引きの認知度は必ずしも高いものではなかったが、抗菌薬適正使用の必要性についての意識は高かった。手引きダイジェスト版の内容や体裁は概ね受け入れられるものと考えられた。一部の医師が感冒に対し高頻度に抗菌薬を処方しており、この層へのアプローチの必要性が示唆された。手引きを知っていた回答者 233 名のうち 64.4% が手引きを通じて抗菌薬適正使用についての意識が変化すると答えていた（かなり意識するようになった 32.6%、多少

意識するようになった 31.8%）、手引きをあまり活用しなかった 111 名が活用しなかった理由は、「すでに実践している」（44%）と「内容は分かるが実践するのは難しい」（37%）に大きく二分されることが判明した。抗菌薬適正使用を推進するために必要なツールとしてマニュアル・ガイドライン（59.9%）に次いで患者向けパンフレット（48.3%）が選ばれていた。

こうした結果を踏まえ、平成 30 年度には抗菌薬適正使用の実践を推進することを目的に患者向け説明用資材を作成した。患者向け説明用資材は、手引きに取り上げられている急性気道感染症（感冒、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性気管支炎）を対象に、診察した医師が抗菌薬不要と判断した際に説明に用いるための資材を作成し、アンケート結果報告とともに各医師会に 20-50 部ずつ送付し、フィードバックを得た。その結果を元に資材の最終版を作成した。この最終版については、添付資料 4 にあるので参照されたい。

5. 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）

1) 薬剤耐性菌地域連携ネットワークモデルの提示及びネットワーク活動の実践と課題

平成 28 年度には、県内 19 施設から MRSA、緑膿菌、ESBL 産生菌、CRE などの薬剤耐性菌株の収集を行い、分子疫学解析、耐性機序解明、データベース化、そして結果を施設にフィードバックする、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サーベイランスの機能を評価した。この地域サーベイランスには、広島県感染症・疾病管理センターという県内全体の感染対策を担っている県の行政機関も参加している。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と考えられた。また、ある医院で 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。

平成 29 年度には、外部委託検査の CRE 検出精度評価を行ったところ、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。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。また、広島県内のある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 β-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 β-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。

こうした支援の経験も踏まえ、平成 30 年度にはネットワークモデルを作った(図 1)。

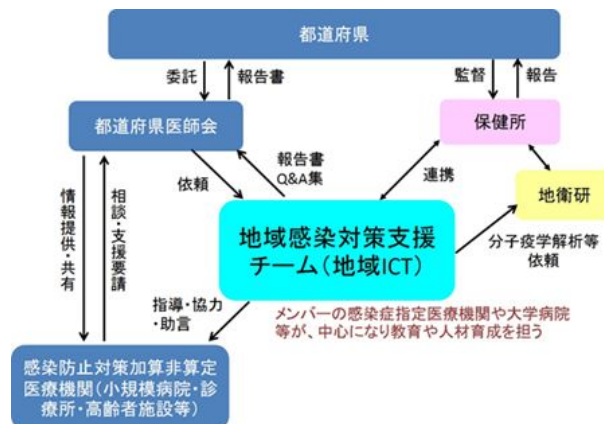


図 1

地域の中核医療機関に所属する ICT が、比較的小規模な医療機関もしくは高齢者施設に行き支援を行うために必要な条件は以下の通りであった。

- 被支援施設からの要請
- 要請の受付を行う窓口：各地区の医師会が適切と考えられたが、状況によっては医師会に知られずに支援を得たいという施設もあることが明らかとなった。
- 上記窓口と地域 ICT をつなぐ組織：行政が担うのが適切と考え、広島県感染症・疾病管理センターとした。また広島県医師会も関わることにした。
- 地域 ICT の身分保障：支援に赴く場合の身分、業務内容、各種保障、給与などの手続きが必要。
- ICT メンバーの標準化：地区ごとの ICT がそれぞれ異なる方針で活動することのないよう、平時からの ICT 間の検討会など方針の標準化を図る必要がある。

さらにネットワークのサーベイランスシステムを強化するために、鳥取大学の千酌浩樹教授らが開発した「Inter-Hospital Organism Comparison System (IHOCS)」を広島県内に導入し、データセンターを広島大学内に置いた。このシステムは、JANIS 還元データを活用し、地域の参加医療機関の間で耐性菌サーベイランスを簡便に行える。地域全体だけでなく、任意の施設間での比較や、施設のグルーピング、

特定の感受性パターンの菌種の増加に対してアラートが出る仕組みなど、有用性が高いシステムである。さらに広島県病院薬剤師会が以前から行っていた抗菌薬使用状況のモニタリングを、本システムに統合するためのシステム開発を開始した。

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)

平成 28 年度には、まず販売量に基づいた我が国での抗菌薬使用動向を明らかにした(図 2)。

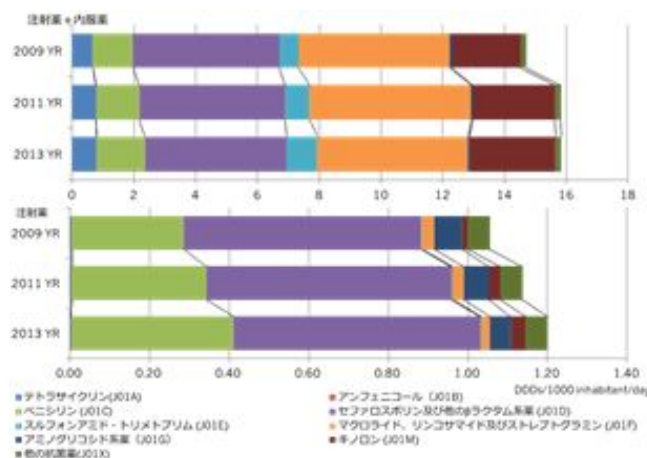


図 2

我が国における経口薬および注射薬を含めた抗菌薬使用量は 2009 年から 2013 年にかけて 14.7 から 15.8 DDDs/1,000 住民/日へ増加していた。また、全体の使用量に対して経口薬が平均 92.6% 占めていた。経口薬においては、第 3 世代セファロスポリン、マクロライド系、フルオロキノロン系が全体の 77.1% を占めていた。また、動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報と販売量を合算したことによりヒト用・動物用医薬品、飼料添加物を含めた日本の抗菌薬使用量を明らかにした(図 3)。

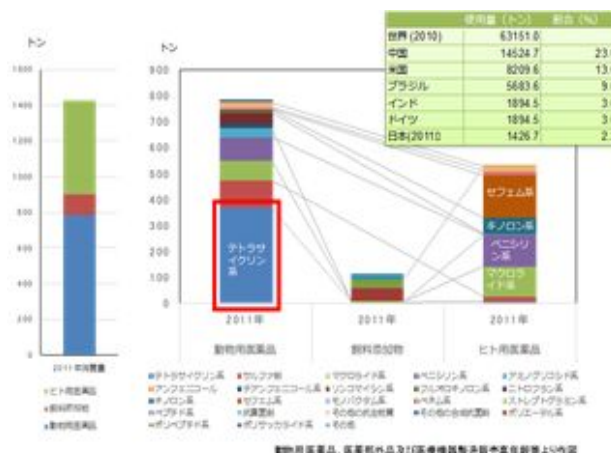


図 3

ヒトと動物では抗菌薬使用比率が異なり、動物用医薬品ではテトラサイクリンが多用されていたことが明らかになった。

また、レセプト情報、NDB、販売量データを利用し、抗菌薬使用量を自動算出する DUAS の開発に着手した(医用工学研究所 北岡義国、図 4)。まず、RICSS とのデータ連携を行うため、レセプト情報に基づいた入院患者における抗菌薬使用量を対象とした。一連の動作確認を確認したため、来年度に検証、他のフォーマットでの対応を行うこととした。

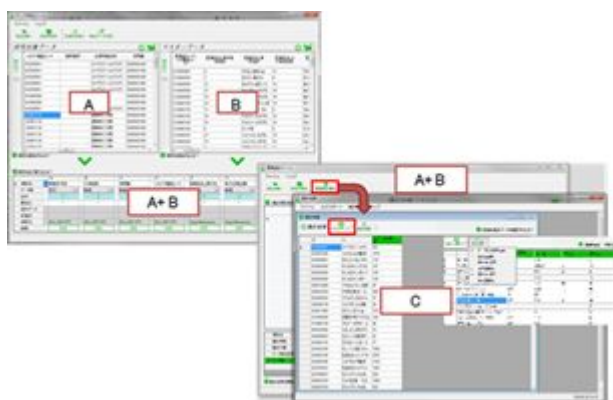


図 4 Drug Usage Aggregate System : DUAS 概要

平成 29 年度には、販売量データにより抗 MRSA 薬、抗 CDI 治療薬、カルバペネム系薬の使用動向を調査した。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。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 0.11DID とほぼ変動を認めなかった。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。さらに、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 5）

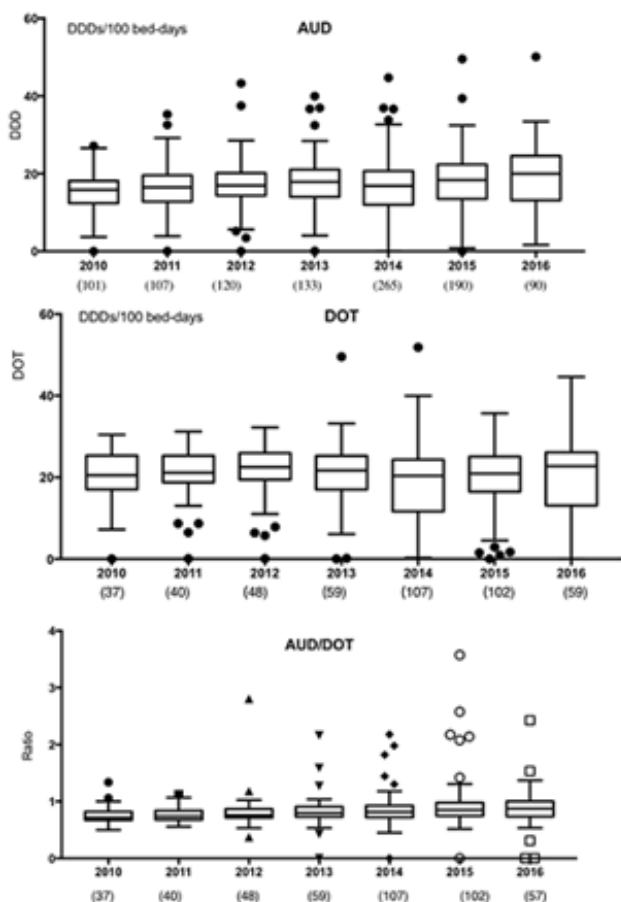


図 5

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 とともに 26.0% から 22.4%、27.2% から 25.2% と減

少していた。

平成 30 年度には、これまで報告した方法に基づき、AMRCRC において抗菌薬使用量が報告される体制が整った（図 6）。また、ワンヘルスにおける抗菌薬使用動向も明らかとなった。また、

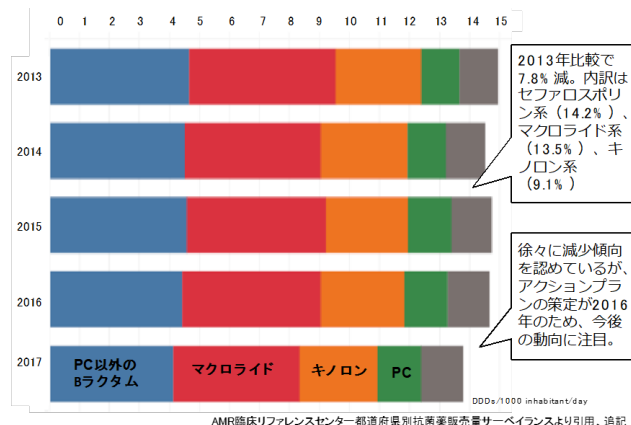


図 6

J-SIPHE の開発にあたり、JACS で問題となっていた他施設との比較が可能となった。また、J-SIPHE と連携するにあたり、DUAS を改修し、ACAS として開発を行った。これにより、保険請求情報である EF-ファイルから J-SIPHE 用の集計フォーマットを自動作成できる体制が構築された。

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）

1) 「感染対策の地域連携支援システム」（RICSS）から J-SIPHE 事業化支援

平成 28 年度には、これまで開発を進めてきた RICSS が AMED からの資金により実開発されることとなったが、それに先だて、仕様の検討、基本設計の再確認を行った。また、事業化が決定したために、事業に必要な仕様を再検討し、一部実装に導いた。RICSS の実開発から J-SIPHE 開発に引き継がれ継続して支援を行った。

2) J-SIPHE の AMR 関連情報還元プラットフォーム化（デザインと提言）

RICSS の双方向的な情報還元機能と、視覚的データ還元を行う機能を活かし、AMR に関する情報還元を一元的に行う仕組みとして活用する Dashboard 機能を提案し、具体的な実現の方法を検討し、提言した。

3) 薬剤耐性菌の検出、検出時の対応を容易にする耐性菌条件警告案内メッセージの開発、公

開、普及、改良

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平成28年に耐性菌条件警告案内メッセージVer 4.0をまとめた。さらにこれに基づいた、メッセージ作成ツールを開発・公開した（図7）。耐性菌条件警告案内メッセージが本来の意味で役立つためには、細菌検査機器や検査機器に結合したデータ管理装置、細菌検査システムなどが当該メッセージファイルを読み込めるようにすることが必要である。細菌検査機器、細菌検査システムのベンダーには、学会発表などについて連絡をし、また直接の働きかけも継続している。また、JANIS検査部門の2DCM-webに加えて、次項の複数施設解析版 2 DCM-webにも、メッセージファイルを耐性菌定義ファイルとして利用する仕組みを提供し、利用の機会が増えるようにした。

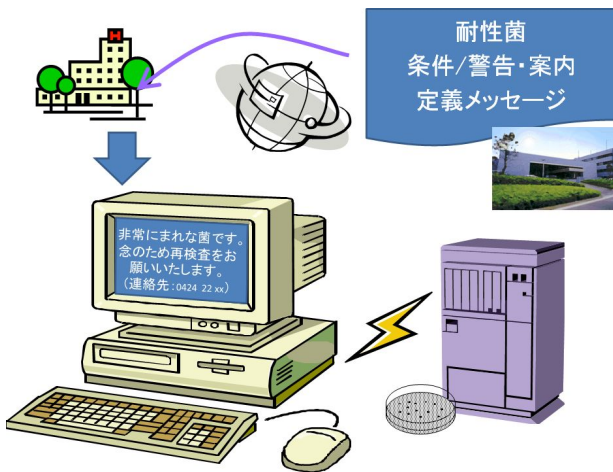


図7

4) 耐性菌等の地域での拡散を可視化する複数施設版(広域)2DCM-webの開発、公開、普及、改良

平成29年度には、施設を超えた耐性菌等の拡散を可視化するために利用できる複数施設版 2DCMを独立したweb applicationとして開発し、公開した（図8）。また、平成30年度には研究会や学会での発表により普及を図った。データベースの内蔵により、さらに大きなデータを扱えるようにし、取り込んだデータのデータベースでの保存を可能にした改良版を公開した。

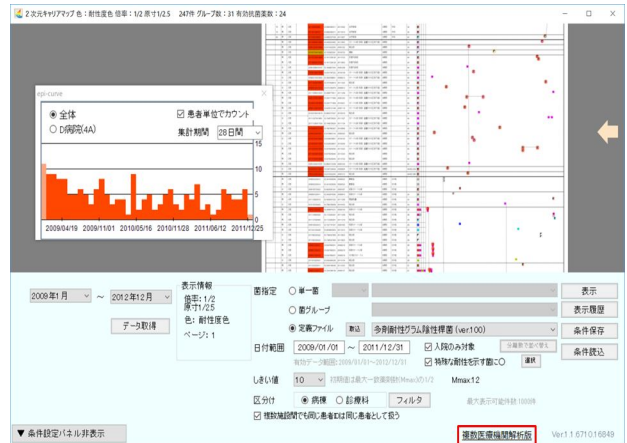


図8

5) 施設内の長期間全菌株の拡散を俯瞰するΣ-alert matrix stand-alone版開発公開、普及、改良

平成30年度には、施設内の長期間全菌株の拡散を俯瞰するΣ-alert matrix stand-alone版を開発し、公開した。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ものがΣ-alertであるが、これにカラスケールを用いてヒートマップ(matrix)化したものがΣ-alert matrixである。PMALおよびPMALに基づくΣ-alert matrixを独立して動作するstand-alone番として開発し、2DCM-webなど同様のweb applicationとして公開した（図9）。

PMAL (Probability-based Microbial Alert Light version) (菌の確率的異常集積の自動検出軽量版)、PMALにもとづくΣ-alert matrix



菌の異常集積を検出し汚染源の推測も支援



Σ-alert matrix(警告スコア累積カラーマトリクス)

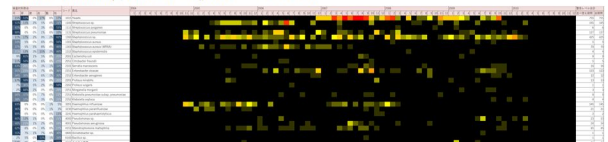


図9

長期間(たとえば10年間)の全ての菌の院内拡散の状況を1枚のチャートにまとめて表現し、さらに直近など指定の期間に多く院内拡散した菌を抽出できるようにした。また、研究会で紹介し、学会でポスター発表し、普及をはかった。

6) JANIS還元情報の安全な利用を目的とした生年月日除去ツールの開発、公開、普及、改良

平成30年度には複数施設解析版2DCM-web、PMAL、 Σ -alert matrix で用いる JANIS 検査部門月報全データ (CSV) から生年月日削除し簡単な暗号化などをした上で、施設間で安全にデータの交換を可能にするためのツールとして開発・公開し、学会発表などで普及を図った。

上記研究成果の4つのツール(ソフトウェア)は、すべて Web アプリケーション化しており、「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。(ツールは、Microsoft Windows 7以降、Internet Explorer 6以上または Microsoft Edge の仕様が必要。)

D. 考察

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ベースにして、我が国でのAMR対策アクションプランに沿った薬剤耐性菌対策を推進していくことに資する、一つの地域連携ネットワークモデルを提示し、ネットワークで共有し医療機関・介護施設やクリニックの現場で活用できるガイドや資料を作成し、またネットワークのサーベイランス活動を支援するようなツールを作成した。

感染制御の地域連携ネットワークモデルは、図1に示すもので研究分担者の広島大学大毛を中心とした取り組みである。行政、医師会等のステークホルダーが参加しており、感染防止対策加算算定外の施設への支援を通じて、構築されたものであり、他の地域に適用する上でも臂臑王に参考となる要素を含んでいる。加算算定外の中小の医療機関や高齢者介護施設などへの将来的な多剤耐性菌の拡散と、それに伴う感染対策の必要性の増大を考えると、行政や医師会の理解と参加は必須と考えられる。また耐性菌の分子疫学を基礎としたサーベイランス体制のもと地域で連携した対策が重要となるので、この点においても中心となる大学病院と地方衛生研究所や国立感染症研究所等の研究機関との連携と役割分担が必要となる。今後さらに、人材育成、感染対策

支援の標準化、人材派遣上の経済的問題や身分保障など将来的な課題も見出すことができた。こうした感染制御の地域連携ネットワークモデルを提示することは、これまでの厚生労働行政に沿った形でさらに薬剤耐性菌対策を推進していくための重要な情報となった。

地域連携ネットワークで薬剤耐性菌対策を推進していく上で情報が不足している部分はいくつかあり、本研究班では「CRE/CPE感染対策のエッセンス」、「グラム陰性薬剤耐性菌制御に関わる環境整備に関する資料集」、「介護施設等における薬剤耐性菌対策ガイド」、外来診療で使用する患者向け説明用資料を作成した。研究代表者八木がまとめた「CRE/CPE感染対策のエッセンス」は各医療機関で行う平時の対策から多発して地域連携を活用する段階的な多剤耐性菌対策の考え方を示したものである。院内感染対策の中での環境整備については、国内にはまとまった資料が少なく、研究分担者の飯沼がまとめた「グラム陰性薬剤耐性菌制御に関わる環境整備に関する資料集」は有用な資料となる。また、高齢者介護施設における薬剤耐性菌についても既存のガイドライン等には有用なものはなく、研究分担者の村上がまとめた、標準予防策を中心とした「介護施設等における薬剤耐性菌対策ガイド」は貴重な資料と言える。また、抗微生物薬適正使用の手引き第1版に基づいた外来診療を支援する患者向け説明用資料を研究分担者具が作成した。これは、クリニックで急性気道感染症患者の診療に役立つものであり、抗菌薬適正使用への患者の理解をより深める効果も期待できる。こうした資料は、薬剤耐性菌対策の質向上と標準化、地域連携ネットワークの強化という厚生労働行政の課題について直接的また間接的に波及効果のある資料であり、今後様々な機会を利用して普及させていきたい。

また、CRE感染症症例の臨床的特徴について我が国で最初の多施設共同研究が名古屋大学でまとめられ、患者背景や治療内容、予後や死亡の危険因子、CREの特徴などが明らかにされた。早急に論文としてまとめて発表し

たい。

また、本研究班はAMR-CRCにおけるJ-SIPHEの開発を支援し、研究分担者の村木はEFファイルから抗菌薬使用量データを容易に算出できるソフトの開発を行い、販売量やNDBに基づいた抗菌薬使用量データの解析、JACSデータのまとめとJ-SIPHEとの連携を進めた。研究分担者の藤本は、それまで開発してきたRICSSからJ-SIPHE開発に一貫して協力し、また多施設連携の中での耐性菌サーベイランスデータの可視化、情報共有のためのツールを作成した。J-SIPHEの開発と連動して、またそれとは独立して地域連携ネットワーク活動支援ツールを作成することで、今後の地域連携ネットワークに基づいた薬剤耐性菌対策の充実に貢献し、また我が国における抗菌薬使用実態を明らかにすることで、今後の政策作成に対する基礎的知見を提供できたと考えられる。

最後に我が国での地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌対策はまだ発展途上であり、今回の研究班の成果と得られた知見等をもとに提言をまとめた。地域連携ネットワークにはまず、サーベイランスによる情報共有、相互啓発と対策の標準化、有事での相互支援の仕組みが必要である。ネットワークに参加するメンバーが役割分担して、必要な薬剤耐性菌検出、及び抗菌薬使用量、感染対策の実施状況などの情報を集め共有し、解析し手フィードバックして感染対策に活かす仕組みが必要である。加算外の医療機関や高齢者介護施設等への支援体制、有事におけるリスクコミュニケーションの情報、感染対策を担う人材育成などが今後の課題となると考えられた。

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、一つの地域連携モデルを提示し、連携の中で感染対策や抗菌薬適正使用推進のために活用可能な4つの資料を作成した。また地域連携ネットワーク活動を支援するツールを

開発し、さらに販売量データやNDBから、抗菌薬使用量データをまとめ、我が国での抗菌薬使用の実態を明らかにした。最後に3年間の研究班の成果と得られた知見等をもとに地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌対策についての提言をまとめた。これらの知見は、地域連携ネットワークに基づいた薬剤耐性菌対策の質向上と標準化に資するものであり、今後の我が国のAMR対策アクションプランに沿った対策を推進する上での政策形成に役立つ有用な情報となったと考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato D, Morioka H, Tomita Y, Iguchi M, Hirabayashi A, Tetsuka N, Sodomoto T, Hyoudo M, Mochizuki M, Osada Y, Yamamoto M, Kato Y, Inagaki T, Ichikawa K, Yagi T. Active surveillance in response to the identification of a single carbapenemase-producing *Escherichia coli* at a Japanese university hospital. *Journal of infection and chemotherapy*, 2018 Dec;24(12):1013-1015.
- 2) 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. *Journal of Hospital Infection*. 2018 Jul;99(3):325-331.
- 3) 浅井鉄夫、遠藤裕子、釜范敏、黒田誠、境政人、佐藤真澄、四宮博人、柴山恵吾、田中宏明、田村豊、早川佳代子、藤本修平、松井珠乃、御手洗聡、村木優一、矢野小夜子、渡邊治雄；薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会、薬剤耐性（AMR）ワンヘルス動向調査年次報告書2018, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000415561.pdf>, 厚生労働省, 2018.11.29

2. 学会発表等

- 1) 八木哲也；海外における多剤耐性グラム陰性桿菌の現状，第92回日本感染症学会学術講演会 第66回日本化学療法学会総会 合同学会 シンポジウム，2018.5-6.岡山
- 2) 井口光孝、原 祐樹、手塚直行、森岡 悠、平林亜希、富田ゆうか、加藤大三、八木哲也；愛知県内のカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の動向調査（第一報）疫学，第92

- 回日本感染症学会学術講演会 第 66 回日本化学療法学会総会 合同学会, 2018.5-6.岡山
- 3) 原 祐樹、井口光孝、手塚直行、森岡 悠、平林亜希、富田ゆうか、加藤大三、八木哲也；愛知県内のカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の動向調査(第二報) 遺伝子解析, 第 92 回日本感染症学会学術講演会 第 66 回日本化学療法学会総会 合同学会, 2018.5.-6.岡山
 - 4) 八木哲也;カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の感染対策, 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 日本環境感染症学会合同シンポジウム, 2019.11.鹿児島
 - 5) 森岡悠、長尾美紀、吉原真吾、大毛宏喜、笠原敬夫、繁本憲文、梶原俊毅、森美菜子、井口光孝、富田ゆうか、一山智、八木哲也；Point prevalence survey による 4 大学病院の病院疫学, 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, 2019.11.鹿児島
 - 6) 原 祐樹、井口光孝、八木哲也；耐性菌表現型検査としての Multiple Disk Synergy Test の性能評価, 第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2019.2.東京
 - 7) 具芳明：プライマリ・ケアにおける AMR 対策の重要性, 第 92 回日本感染症学会学術講演会 第 66 回日本化学療法学会総会 合同学会, 2018.6.岡山
 - 8) 具芳明：市民・医療者を対象とした 教育啓発活動の推進, 第 67 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 65 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会, 2018.10.東京
 - 9) 藤友結実子、具芳明、大曲貴夫：医師会員を対象とした、抗菌薬適正使用の推進に関するアンケート調査, 第 93 回日本感染症学会総会、学術講演会, 2019.4.名古屋
 - 10) 鹿山鎮男、横田和久、大毛宏喜、菅井 基行：広島県内の医療施設にて中国からの帰国者より分離された string test 陽性 *bla_{KPC-2}* 保有 *K. pneumoniae* の解析, 第 92 回日本感染症学会学術講演会 第 66 回日本化学療法学会総会 合同学会, 2018.5-6,岡山
 - 11) 原 稔典、鹿山鎮男、木場由美子、北野弘之、梶原俊毅、小野寺 一、横崎典哉、大毛宏喜、菅井基行：腸内細菌科細菌における AmpCβ-lactamase (ABL) 産生菌のスクリーニング薬剤と MIC の検討, 第 92 回日本感染症学会学術講演会 第 66 回日本化学療法学会総会 合同学会, 2018.5-6,岡山
 - 12) 池田光泰、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 9 期調査). 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 2018.11. 鹿児島
 - 13) 田寺加代子、鹿山鎮男、原稔典、池田光泰、黒尾優太、宮本重彦、直原啓明、大毛宏喜、菅井基行：核酸クロマト法を用いた、5 種類のカルバペネマーゼ遺伝子検出キットの検討：第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会。2019.2. 東京
 - 14) 鹿山鎮男、Le Mi Nguyen Tra、鈴木仁人、矢原耕史、横田和久、柴山恵吾、大毛宏喜、菅井基行：広島県内の医療施設において分離された中国由来 string test 陽性 *bla_{KPC-2}* 保有 *K. pneumoniae* の解析 第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会。2019.2. 東京
 - 15) 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 CPE の検出状況(第 9 期調査). 第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会。2019.2. 東京
 - 16) 池田光泰、鹿山鎮男、田寺加代子、黒尾優太、櫻山誠也、大毛宏喜、菅井基行；外部委託調査により CRE が検出された小規模長期療養型医療施設の耐性菌サーベイランス～NGS を用いた分子疫学解析～。第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会。2019.2. 東京
 - 17) 原 稔典、鹿山鎮男、木場由美子、田寺加代子、北野弘之、梶原俊毅、小野寺 一、横崎典哉、大毛宏喜、菅井基行：AmqC β-lactamase(ABL)産生菌のスクリーニング MIC 値の検討。第 30 回日本臨床微生物学

会総会・学術集会．2019.2. 東京

- 18) 増田加奈子、久恒順三、高橋 伸、奥原俊彦、大毛宏喜、菅井基行：西日本における皮膚感染症由来 ST8 CA-MRSA/J の分子疫学調査．第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会．2019.2. 東京
- 19) 田寺加代子、鹿山鎮男、池田光泰、黒尾優太、櫻山誠也、大毛宏喜、菅井基行：外部委託検査により CRE が検出された小規模長期療養型医療施設の耐性菌サーベイランス 耐性菌株の検出第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会．2019.2. 東京．
- 20)河邊絢子、石井沙季、胡井愛、後藤良太、村木優一：日本における 2006 年から 2015 年までの抗真菌薬の使用量動向調査．第 28 回日本医療薬学会年会．2018.11. 神戸
- 22)胡井愛、石井沙季、河邊絢子、後藤良太、村木優一：日本における抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の使用動向(2006 - 2015)．第 28 回日本医療薬学会年会．2018.11. 神戸
- 23)後藤良太、石井沙季、胡井愛、河邊絢子、村木優一：日本における 2006 年から 2015 年までの販売量に基づく抗 MRSA 薬の使用動向．第 28 回日本医療薬学会年会．2018.11. 神戸
- 24)石井沙季、胡井愛、河邊絢子、後藤良太、村木優一：日本における *Clostridium difficile* 感染症に用いる抗菌薬の使用動向と治療指針の影響：第 28 回日本医療薬学会年会．

2018.11. 神戸

- 25)藤本修平：耐性菌定義ファイルの標準化と標準化ファイル作成ツールの開発、公開．第 47 回薬剤耐性菌研究会.2018.11.長野
- 26)藤本修平：院内感染症と耐性菌対策の基礎の基礎 -基礎を理解して耐性菌を制御する、第 57 回日本臨床細胞学会秋期大会，第 57 回日本臨床細胞学会秋期大会, 2018.11. 横浜
- 27) 藤本修平：耐性菌条件/警告・案内定義メッセージ」の標準化と編集ツールの公開．第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会．2019.2. 東京
- 28) 藤本修平： JANIS データを利用して薬剤耐性菌の地域拡散を調べよう:複数施設解析版 2DCM-web と関連ツールの開発と公開．第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会．2019.2. 東京
- 29) 藤本修平： JANIS データを活用して AMR 対策地域連携を進めよう：地域連携を支援するネットワークツール「地域連携支援ツール群」の開発と公開．第 34 回日本環境感染学会総会・学術集会, 2019.2. 神戸

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

提言

- 感染対策の地域連携ネットワークには、加算算定施設と共に行政の参加が必要である
 - 啓発・サーベイランス・対策の推進が必要
 - リスクコミュニケーション、公表の指針やしきみなども必要
 - 多剤耐性菌対策の手引きや、環境管理のガイドなど現場で役立つ標準的資料が必要
 - 加算外施設の取り込み
- 感染対策の地域連携ネットワークには、加算算定施設以外の施設の参加が望ましい
 - 高齢者施設や医師会等の参加：参加の形は多様
 - それぞれの現場での感染対策や抗菌薬適正使用推進のための資料が必要：啓発が必要
- 感染対策の地域連携ネットワークを支援する仕組みが必要
 - J-SIPHEやJANISとその活用に期待
 - 果たす病院機能・連携機能による加算の重み付けなど支援政策が必要