

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）
総合研究報告書

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、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る。資料・ガイドとしては、「CRE/CPE 対策のエッセンス」、「グラム陰性薬剤耐性菌制御に関す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、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、-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。

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нетバクター（MDRA）やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）などの多剤耐性菌は世界的な拡がりを見せており、公衆衛生学上の大きな問題となっている。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。

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する必要がある。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様々で、連携活動を推進するための仕組みや玄葉で共有する薬剤耐性菌対策の資料なども十分でないところがある。

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、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、ネットワーク活動を支援する仕組みやツール、ネットワークで共有できる実践的な薬剤耐性菌対策の資料を作成し、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。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及びCRE/CPE 対策のエッセンスの作成、薬剤耐性菌対策における病院環境整備に関する資料集の作成、高齢者介護施設における薬剤耐性菌対策ガイドの作成、クリニックにおける抗微生物薬適正使用推進のための資料作成とともに、将来的な課題として加算以外の施設も取り込んだネットワークモデルの考案と感染対策支援の実践を行うことを目的とした。また感染制御地域連携ネットワークを支援する仕組みとして、我々がこれまでに構築した抗菌薬使用動向を把握する仕組みを活かして、J-SIPHE の開発支援を行い、またそれとは独立して、J-SIPHE や JANIS を有機的に結びつけるツールの開発を目的とした。

さらに本年度は最終年度であり、3年間の研究知見をもとに、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作成することを目的とした。

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）

2014年9月から2016年12月までの間に国公立大学附属病院28施設で治療された165例の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～2016年12月に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する施設において、治療が行われたCRE感染症症例（5類感染症の届出例）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を収集し、臨床的解析を行った。

さらに国内外のCRE/CPEに対する感染対策のエビデンスを収集し、平時と多発時（有時）における対策のエッセンスを作成した。その際には、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）

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てきた。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を念頭においていた病院環境整備に関するアンケート調査を行い、その実態把握を目的とする研究を行った。これらの研究成果をもとに、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す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）

平成28・29年度に実施した介護施設を対象としたアンケート調査および関連ガイドラインの収集・検討結果に基づき、本研究で作成する「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。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。

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）

本研究班で平成29年10-11月に行ったアンケート調査の結果を検討し、臨床現場において抗菌薬適正使用を推進するために効果的な手法を探った。

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抗微生物薬適正使用の手引き第一版（以下、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）の患者に対して抗菌薬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

医師会に平成31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、平成31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）

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。我々は機動的に支援に赴くICTを「地域ICT」と称した。

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、鳥取大学を中心となって作成したソフトウェアを活用し、地域レベルで簡単に耐性菌サーベイランスを行うとともに、抗菌薬使用データとの統合を試みた。

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）

抗菌薬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。

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

$$\text{DOT (DOTs/ 100 bed-days)} = \frac{\text{使用日数 (日)}}{\text{入院患者延数 (床・日)}} \times 100$$

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

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。

また、平成30年度においても引き続きJACSのホームページを運用した。また、自動集計用のアプリケーション(DUAS)は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) 複数施設版2DCM-webの開発と公開、普及
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として開発を行い、公開した。また、研究会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、改良版を公開した。

2) PMAL, PMALに基づく -alert matrixの開発と公開、普及

「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ものが -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 -alert matrixである。PMALおよびPMALに基づく -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として公開した。

3) JANIS検査部門月報全データ(CSV)の生年月日削除ツールの開発と公開、普及

前項までの各システムはデータにJANIS検査部門月報全データ(CSV)を利用してあり、複数施設解析版2DCM-webでは、解析を行う施設にJANIS検査部門月報全データ(CSV)を集積して解析することを想定している。

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、個人情報保護に十分注意して実施した。

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。平成 26 年 9 月～平成 28 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 $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ を満たすものは 65 株あり、一方 IPM-MIC $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ かつ CMZ-MIC $\geq 64 \mu\text{g}/\text{ml}$ を満たすものは 96 株であった。CPE は全て MEPM-MIC $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ を満たしていた。IPM-MIC $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ かつ CMZ-MIC $\geq 64 \mu\text{g}/\text{ml}$ を満たす CRE 株は、MEPM-MIC $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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 $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$

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

	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
HSCT	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、転移性腫瘍あるいは 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) カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
(Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: CRE)
とカルバペネマーゼ產生腸内細菌科細菌
(Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: CPE) (以下、CRE/CPE という。) 対策のエッセンスの作成 (資料 1)

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ものを挙げた。
- 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分担研究報告書に添付されたものを参照にされたい。

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、本総括研究報告書の最後に添付する。 (資料 6)

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 (資料 2)

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が、GNR 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 GNR 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 产生菌と 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产生菌の報告が大多数である。我が国では、メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 产生の 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 产生 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 产生 *Klebsiella* 属でもシンクが比較的多いとの報告されている。

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。

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 (資料 3)

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。(資料 3) 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。

b) 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 -ラクタマーゼ (ESBL) 产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ッ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「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等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。

2) 概要版の作成（資料4）

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）

2017 年に行ったアンケート調査結果を再検討したところ、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したと答えていた（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%）が選ばれていたことから、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する方針とした。

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。（資料 5）

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) 地域 ICT の実現

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って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とした。

➤ 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。

2) ローカルサーベイランスシステム

鳥取大学の千鶴浩樹教授らが開発した「Inter-Hospital Organism Comparison System (IHOCS)」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。

今回広島県内に本システムを導入し、データセンターを広島大学内に置いた。更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）

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 3）。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。

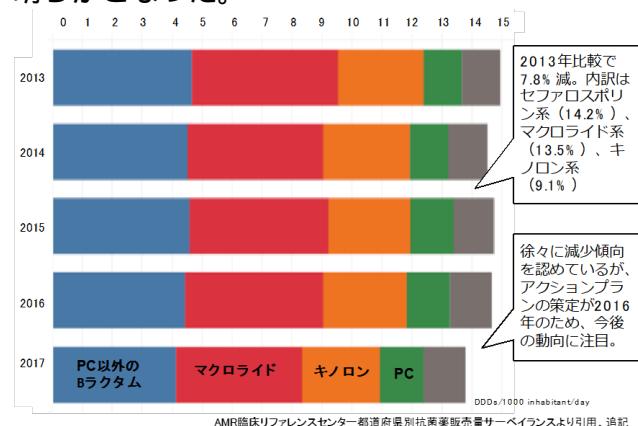


図 3

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（図 4）。また、J-SIPHE と連携するにあたり、DUAS を改修し、

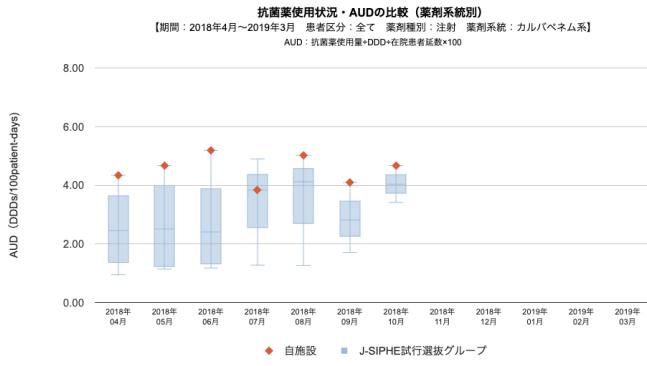


図 4

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）

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 Explore 6 以上または Microsoft Edge の仕様が必要。）研究成果は、普及のために研究会、学会で発表した。

1)耐性菌条件警告案内メッセージの公開、普及、改良

JANIS 検査部門の 2DCM-web に加えて、次項の複数施設解析版 2DCM-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。

このシステムには、広域、長期間のデータから、特定の耐性菌だけをリストする機能が加えられており、地域での特殊な耐性菌のスクリーニングを簡単に実現する。

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な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。

2)複数施設版 2DCM-web の開発と公開、普及

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、改良版を公開した。

3) PMAL, PMAL に基づく -alert matrix の開発と公開、普及

2DCM-web などと同様の web application として公開した。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、普及を図った。

4) JANIS 検査部門月報全データ (CSV) の生年月日削除ツールの開発と公開、普及

複数施設解析版 2DCM-web、PMAL、-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し、「研究結果と考察」の冒頭に記したサイトで公開を行った。

研究会で紹介、学会で発表し普及を行った。

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より有効なものとするために、アンケート調査で現状を把握し、また国内外の薬剤耐性菌対策のエビデンス情報を集約して、ネットワークで共有し現場で活用できるガイドや資料を作成した。また、CRE 感染症症例の臨床的特徴について他施設共同研究でまとめた。さらに、加算外の施設にも支援可能なネットワークモデルを考案し、支援活動の実践例を蓄積した。そしてネットワーク活動を支援するような抗菌薬使用量調査法や注目する薬剤耐性菌検出動向を可視化するようなツールを作成した。

本研究班で作成された 4 つの資料は、これまでに地域連携ネットワークで共有され活用できるものがなかったものであり、今後増加が懸念される CRE/CPE の感染対策、各医療機関における環境整備推進、高齢者介護施設等への薬剤耐性菌対策支援、外来での急性気道感染症における抗菌薬適正使用に大きく貢献するものと考えられる。多施設共同研究による CRE 感染症例の検討では、我が国の CRE は -ラクタム薬やそのほかのクラスの抗菌薬にも感受性が残る株が多いものの、菌血症症例や合併症が多い症例では死亡のリスクが高いことが示された。また感染対策上も重要な CPE は全て

MEPM-MIC \geq 2 μ g/mlであったことも、今後のCRE検出基準を考える上で重要な所見である。

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。本研究班では、広島大学の取り組みをもとに、ひとつのモデルを提示したが(図5)こうしたネットワークを構築するには、行政や医師会などのステークホルダーがネットワークに参加することが必須であると考えられた。

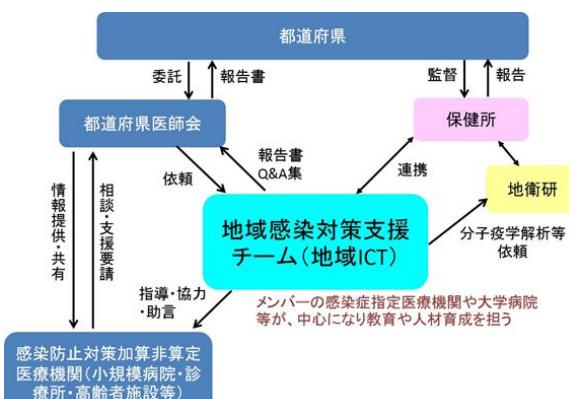


図5

今後こうした地域連携ネットワークの活動を推進していくうえでも、特に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が必要であり、J-SIPHEの開発と連動して、またそれとは独立して有効なツールの作成に貢献できたと考えられる。

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を集め解析し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る。

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、ひとつの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資料の作成を行った。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た。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。さらに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。

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 bacteraemia 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) 横山 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: 2018.

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? - , *Infection Control*, 26: 20-24 (1224-1228). 2017.

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, 2017.11.24 - 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, 2018.1.20.-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一, 第 28 回臨床微生物学会総会, 2018.1.20.-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 *Deftia 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 產生菌と 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, 櫻山誠也, 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) 產生菌の 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