

平成 28 年度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  
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)

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

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

平成 29 年 (2017 年) 3 月

## 目次

### ・ 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 .....	4
---------------------------------	---

柳原 克紀（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）

### ・ 分担研究報告書

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 .....	12
------------------------------------	----

#### 研究分担者

柳原 克紀（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）

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）

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）

#### 研究協力者

小佐井 康介（長崎大学病院・検査部・助教）

賀来 敬仁（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）

研究 2. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究 .....	18
------------------------------------	----

#### 研究分担者

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）

#### 研究協力者

賀来 敬仁（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）

**研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究** ..... 21

研究分担者

泉川 公一（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）

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）

研究協力者

小佐井 康介（長崎大学病院・検査部・助教）

田代 将人（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）

河野 圭（長崎大学病院・感染制御教育センター・助教）

**研究 4. 薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究** ..... 28

研究分担者

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）

**研究 5. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究** ..... 33

研究分担者

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）

研究協力者

鎌田 一宏（国立国際医療研究センター・国際感染症センター）

徳田 安春（群星沖縄臨床研修センター センター長）

**研究成果の刊行に関する一覧表**..... 47

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 28 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。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や今後のプランを提案する。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についての検討、医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究、医療機関等における感染制御に関する研究、薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究、国民の薬剤耐性に関する意識についての研究を行った。

**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や今後のプランを提案する。

目的完遂のために、平成 28 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ついての検討

研究 2：医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

研究 3：医療機関等における感染制御に関する研究

項目 4：薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究

項目 5：国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

## B. 研究方法

医療機関における薬剤耐性菌の現状についての検討では、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、長崎大学病院で検出された菌株を収集した。MRSA および ESBL 産生菌を 3 ヶ月間、MDRP、CRE、アシネトバクター属、肺炎球菌は 8 ヶ月間収集した。また、検体の種類、検体提出日、検出日、薬剤感受性などの菌株情報についても収集した。

医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究では、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使用量を AUD (Antimicrobial Use density) および DOT (Days of therapy) を指標として解析をするためのデータベース作成を行った。

医療機関等における感染制御に関する研究では、多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況に関するアンケートを作成した。

薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究では、国内の薬剤耐性菌の疫学状況として 2014 年 9 月～2015 年 12 月の感染症発生動向調査に基づいて CRE 感染症及び MDRA 感染症を調査した。また、海外の CRE、多剤耐性アシネトバクター (MDRA) の疫学状況

については、学術論文から調査して、地域的な多剤耐性菌の分布について検討した。

国民の薬剤耐性に関する意識についての研究では、全 24 問の『抗生物質に関するアンケート』を作成し(分担研究報告書 5・資料 2)、2017 年 3 月 17 日～21 日にインテグリティリサーチ社に登録されているモニター(医療関係者は除いた)に対してアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

医療機関における薬剤耐性菌の現状についての検討では、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)。

また、国民の薬剤耐性に関する意識についての研究では、個人を特定できないように完全匿名化してアンケート調査を行った。

その他の研究については、個人情報等は収集せず、抗菌薬使用量のみ収集するため、倫理面への配慮は必要ない。

## C. 研究結果

医療機関における薬剤耐性菌の現

状についての検討では、1,006 株の菌株を収集した。菌株の内訳としては、MRSA：359 株、ESBL 産生菌：194 株、MDRP：20 株、CRE：84 株、アシネトバクター属：138 株、肺炎球菌：211 株であった(分担研究報告書 1・表 1)。MRSA、ESBL 産生菌、MDRP、肺炎球菌では施設間で差を認めた(分担研究報告書 1・表 2)。菌株の情報についても収集し、解析中である。

医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究では、注射用抗菌薬使用量サーベイラインスの具体的な調査表を決定した。調査する抗菌薬としては、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、マクロライド系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系、グリコペプチド系、テトラサイクリン系、抗真菌薬等とした(分担研究報告書 2・表 3)。

医療機関等における感染制御に関する研究では、微生物検査、感染対策の実施内容、積極的監視培養、抗菌薬適正使用について、それぞれ質問を設け、合計 16 項目のアンケートを作成した(分担研究報告書 3・資料 1)。

薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究では、2015 年の国内における CRE 感染症の報告例が 1,669 例であることが明らかとなった。感染症の発症部位としては、尿路感染症

(33.1%)、菌血症・敗血症(24.0%)、肺炎(22.8%)の順が多かった。死亡例は59例、死亡率3.5%であった。菌種としては、*Enterobacter cloacae*(32.7%)、*E. aerogenes*(29.2%)、*K. pneumoniae*(12.8%)、*E. coli*(9.4%)の順であった。MDRA感染症は2014年9月～2015年12月に52例の届出があり、肺炎が50%と最も多かった。海外文献情報の調査では、北米、欧州、南米のCREではKPCが多いが、アジアではNDM、OXA-48が主体であった。我が国のCREはIMPが主体であり、海外と我が国でCREは異なっていた。またMDRAでは、我が国も含めてOXA-23が世界中で分布していた。

国民の薬剤耐性に関する意識についての研究では、調査依頼した21,093人のうち3390人(16.1%)から有効回答を得られた。過去12ヶ月に抗菌薬を使用したのが46.2%であり(分担研究報告書5・図1)、風邪で抗菌薬を処方されたのが45.5%であった(分担研究報告書5・図3)。また、抗菌薬の自己中断や用量用法を加減したことのある人は23.6%であった(分担研究報告書5・図4)。さらに、「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」と回答した人は40.6%であった(分担研究報告書5・図6)。また、「薬剤耐性とは、人が抗生物質に効きにくい体質や免疫、耐性をもってしまうことであ

る」という間違った認識を41.7%が持っていた(分担研究報告書5・図13)。一方で、抗菌薬についての正しい情報を得たことで抗菌薬への考え方が変わったとの回答が58.9%であった(分担研究報告書5・図10)。

#### D. 考察

薬剤耐性菌の菌株については、3ヶ月間という短い収集期間であったが、MRSAが359株、ESBLが194株と多くの菌株を収集することができた。一方で、多剤耐性緑膿菌およびCREについては、8ヶ月間でそれぞれ20株、84株とMRSAやESBLと比較して菌株数は少なかった。

収集した菌株については、来年度に薬剤感受性試験を行う。MRSAについては、SCC<sub>mec</sub> typingなどの分子疫学的解析を行い、地域による流行株の違いについても検討を行う。また、ESBLやCREについては遺伝子型を解析し、全国で同様の遺伝子型が流行しているのか、もしくは地域特異性があるのかも含めて検討を行う。肺炎球菌およびアシネトバクター属については、薬剤感受性試験結果を元に、それぞれの施設毎の薬剤耐性率を算出する。その他の菌株についても、平成29年度以降に今回収集した菌種について、感性株を含めた全菌株のMIC(Minimum inhibitory concentration)のデータ

を集積する必要があると考えられた。

医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究では、調査票の作成まで終了した。今後は本研究に参加する施設に調査票を送付し、抗菌薬の使用実態について解析を行う予定である。

医療機関等における感染制御に関する研究ではアンケート作成まで終了した。アンケートについては、まずは院内感染対策加算を取得している病院を中心にアンケートを送付する。また、院内感染対策加算を取得していない施設での感染対策の現状は不明な点が多いため、そのような施設でもアンケートを実施する予定である。

薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究では、我が国における CRE と MDRA 感染症の現状が明らかとなった。CRE については、今後増加してくることが懸念されており、継続的な調査が必要である。また、世界的な多剤耐性菌の疫学状況については、学術論文から情報を収集したが、それぞれの引用論文の調査方法が異なっているため、定量的な比較が困難であった。今後は欧州内における CPE の調査 (Grundmann H, et al. Lancet Infect Dis, 2016) のように、グローバルレベルで耐性遺伝子情報を含む耐性菌感染症の疫学調査が必要であると考えられた。

一般国民を対象としたアンケート

調査では、「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」や「薬剤耐性とは、人が抗生物質に効きにくい体質や免疫、耐性をもってしまうことである」といった誤った知識をもった人が全体の 40%程度存在することが明らかとなり、正しい知識を普及させる必要があると示唆された。一方で、抗菌薬についての正しい情報を得た場合に抗菌薬への考え方が変容するということが明らかとなっており、一般国民に向けて正しい知識を普及啓発することで効果があると考えられた。

## E. 結論

我が国における薬剤耐性菌の検出状況および薬剤耐性菌感染症の現状が明らかとなった。今後は、抗菌薬の使用実態および感染制御の実態について更なる調査を行い、薬剤耐性菌と抗菌薬使用および感染制御との関連を明らかにする。また、国民における一般調査から、国民への抗菌薬の正しい知識の普及が重要であることが判明した。そのため、本研究の成果を医療機関で共有し活用するだけでなく、国民に向けた情報発信にも活用することが必要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし。



## G. 研究発表

### 2. 表

- 1) Kanayama A, Kawahara R, Yamagishi T, Goto K, Kobaru Y, Takano M, Morisada K, Ukimura A, Kawanishi F, Tabuchi A, Matsui T, Oishi K. Successful control of an outbreak of GES-5 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term acute care hospital in Japan. J Hosp Infect 2016 93: 35-41
- 2) Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Sakanashi D, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*. J Infect Chemother 2016 22: 319-26.
- 3) Hayakawa K, Mezaki K, Sugiki Y, Nagamatsu M, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Katanami Y, Ohmagari N. High rate of multidrug-resistant organism

### 1. 論文発

- colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control. Am J Infect Control. 2016 44: 257-9.
- 4) Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, Ohmagari N. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL *E. coli*. J Infect Chemother. 2017 23: 117-9.
  - 5) 田代 将人、泉川 公一. CRE 感染症アウトブレイク時の対応 6. 感染症 2016 46: 37-43.

### 3. 学会発表

- 1) Nishimura F., Morinaga Y., Kaku N., Takeda K, Uno N., Kosai K., Hasegawa H., Yanagihara K. ASM Microbe 2016<sup>†</sup> Impact of clinical

- underestimated in phenotypic ESBLs by co-harboring ESBL and pAmpC」. 2016年6月18日. ボストン, アメリカ合衆国.
- 2) Kaku N, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. 16<sup>th</sup> APCCMI 「Molecular epidemiological analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by PCR-based ORF Typing (POT) method」. 2016年12月1日. メルボルン, オーストラリア.
  - 3) Higashino M, Morinaga Y, 5) 検討」. 2016年11月26日. 沖縄.
  - 6) 柳原 克紀. 第28回日本臨床微生物学会総会「微生物検査の進歩-感染症診断・制御における役割を考える-」. 2017年1月20日. 長崎.
  - 7) 小佐井 康介, 柳原 克紀. 第28回日本臨床微生物学会総会「薬剤耐性菌の検出」. 2017年1月21日. 長崎.
  - 8) 村田 美香, 森永 芳智, 東野 真志, 赤松 紀彦, 松田 淳一, 賀来 敬仁, 小佐井 康介, 宇野 直輝, 長谷川 寛雄, 柳原 克紀. 第41回長崎感染症研究会「ESBL産生 *Klebsiella pneumoniae* におけるキノロン耐性機序の解析」. 2017年2月25日. 長崎.
  - Takeda K, Kaku N, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K. 16<sup>th</sup> APCCMI 「The clinical and molecular epidemiology of ESBL-producing *K. pneumoniae* and analysis of quinolone resistance mechanisms」. 2016年12月3日メルボルン, オーストラリア.
  - 4) 石毛 昌樹, 賀来 敬仁, 小佐井 康介, 松田 淳一, 柳原 克紀. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会「MRSA 菌血症の臨床的
  - 9) 山川 壽美, 小佐井 康介, 碓比呂子, 川元 康嗣, 村田 美香, 赤松 紀彦, 松田 淳一, 賀来 敬仁, 柳原 克紀. 第41回長崎感染症研究会「長崎大学病院におけるIMP-1型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* の分子疫学的解析」. 2017年2月25日. 長崎.
  - 10) 大石和徳. シンポジウム「世界の薬剤耐性菌の変動と日本の感染制御のこれからの課題」: 薬剤耐性菌の世界的な現状. 日本環境感染学会 神戸, 2017年2月25日
  - 11) Oishi K. Epidemiological investigation on the nosocomial outbreaks involving

multidrug-resistant  
Gram-negative bacteria during  
recent years in Japan. US-Japan  
ARI Panel Meeting, Seoul, 9  
February 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

11. 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 28 年度分担研究報告書

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 1. 医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究

研究分担者

柳原 克紀(長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授)  
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)  
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)

研究協力者

小佐井 康介(長崎大学病院・検査部・助教)  
賀来 敬仁(長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教)

研究要旨

感染制御において、薬剤耐性菌の検出状況を把握することは重要である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)や日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによって、薬剤耐性菌の割合を把握することは可能であるが、全国規模での薬剤耐性菌についての薬剤感受性や薬剤遺伝子などの詳細な検討はされていない。そこで、本研究では国内 5 施設からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、アシネトバクター属、肺炎球菌の菌株を収集し、菌株の詳細な解析を行う。

A. 研究目的

感染制御において、薬剤耐性菌検出情報を把握することは重要である。我

が国では、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)や日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨

床微生物学会の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスによって、薬剤耐性菌の割合については把握が可能である。

しかし、実際にどのような特性の薬剤耐性菌が全国の医療機関で検出されているかは分かっていない部分が多い。

そこで、本研究では長崎大学病院および共同研究の施設から菌株を収集し、薬剤感受性ならびに薬剤耐性遺伝子について検討する。

平成 28 年度については、菌株を収集することを目標とした。

## B. 研究方法

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、長崎大学病院で検出された菌株および菌株の情報を収集した。菌株としては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、ESBL 産生菌、多剤耐性緑膿菌(2 系統以上耐性)、CRE、アシネトバクター属、肺炎球菌の 6 種類を収集した。菌種の同定は各施設の自動同定装置もしくは質量分析器で行い、薬剤感受性については、自動同定装置もしくは CLSI の基準 (M100-S24) で判断した。

MRSA と ESBL については 3 ヶ月間、その他の菌株については 8 ヶ月間に検出された菌株を菌株保存用バイアル

に保存し、収集期間終了後に長崎大学病院検査部へ送付した。また、検体の種類、検体提出日、検出日、薬剤感受性などの菌株情報についてもデータベースにして提出することとした。

(倫理面への配慮)

本研究は検出された菌株およびその情報を用いた。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)。

## C. 研究結果

収集した菌株の総数は 1,006 株であった(表 1)。また、1 ヶ月換算での 1 病床あたりの検出菌株数についても算出した(表 2)。

### 1. MRSA

MRSA については、*Staphylococcus aureus* のうち、自動同定装置もしくは CLSI の基準 (M100-S24) で MRSA と同定された菌株を 3 ヶ月間収集し、359 株の菌株が収集された。1 病床あたりの菌株数では、東北大学病院と長崎大学病院がやや少ない傾向であった。

## 2. ESBL 産生菌

ESBL 産生菌については、自動同定装置で ESBL 産生菌と同定もしくは CLSI の基準 (M100-S24) で ESBL 産生菌疑いとなった菌株を 3 ヶ月間収集し、194 株の菌株が収集された。1 病床あたりの菌株数では、東北大学病院と富山大学病院が少なく、国立国際医療研究センター病院がやや多い傾向であった。

## 3. 多剤耐性緑膿菌

多剤耐性緑膿菌 (2 系統以上耐性) については、厚生労働省届出基準と CLSI の基準 (M100-S24) が異なるため、独自に以下の基準を設定した。カルバペネム系抗菌薬 (IPM 8 もしくは MEPM 8)、アミノグリコシド系抗菌薬 (AMK 32 もしくは GM 16)、キノロン系抗菌薬 (CPFEX 4 もしくは LVFX 8) のうち、2 系統以上が耐性となった菌株を対象とした。8 ヶ月間で 20 株の菌株が収集された。施設間では差がなかった。

## 4. CRE

CRE については、厚生労働省届出基準に該当する腸内細菌科細菌を対象として収集した。8 ヶ月間で 84 株が収集された。1 病床あたりの菌株数では、長崎大学病院が多い傾向であった。

## 5. アシネトバクター属

自動同定装置もしくは質量分析器で *Acinetobacter* 属と同定された全菌株を収集した。8 ヶ月間で 138 株が収集され、施設間で大きな差はなかった。

## 6. 肺炎球菌

自動同定装置もしくは質量分析器で *Streptococcus pneumoniae* と同定された全菌株を収集した。8 ヶ月間で 211 株が収集された。1 病床あたりの菌株数については、富山大学附属病院で少なく、国立国際医療研究センター病院で多い傾向であった。

## D. 考察

薬剤耐性菌の菌株については、3 ヶ月間という短い収集期間であったが、MRSA が 359 株、ESBL が 194 株と多くの菌株を収集することができた。一方で、多剤耐性緑膿菌および CRE については、8 ヶ月間でそれぞれ 20 株、84 株と MRSA や ESBL と比較して菌株数は少なかった。2015 年の JANIS 検査部門 (全体) のデータにおいても、検体提出患者数を分母にした MRSA、多剤耐性緑膿菌、CRE の検出割合は、それぞれ 6.64%、0.07%、0.36% であり、今回の収集した菌株の割合も妥当なものであったと考えられる。

MRSA、ESBL、CRE については、施設間で 1 病床あたりの菌株数に差があった。しかし、菌株数は外来・入院患者の背景や総検体数など他の要因にも

左右される。本来であれば、感性株も含めた全菌株を収集することが望ましいが、菌株数が多くなると解析が困難になるため、肺炎球菌やアシネトバクター属以外の菌種については全菌株の収集は行わなかった。そのため、平成 29 年度以降に今回収集した菌種について、感性株を含めた全菌株の MIC ( Minimum inhibitory concentration ) のデータを集積する必要があると考えられた。

収集した菌株については、来年度に薬剤感受性試験を行う。肺炎球菌およびアシネトバクター属については、薬剤感受性試験結果を元に、それぞれの施設毎の薬剤耐性率を算出する。MRSA については、SCC<sub>mec</sub> typing などの分子疫学的解析を行い、地域による流行株の違いについても検討を行う。また、ESBL や CRE については遺伝子型を解析し、全国で同様の遺伝子型が流行しているのか、もしくは地域特異性があるのかも含めて検討を行う。

## E. 結論

1,006 株の菌株を収集し、平成 28 年度の目標は達成された。来年度は、収集した菌株の薬剤感受性や遺伝子について詳細な解析を行う。また、薬剤感性株も含めた全菌株の MIC について収集する必要があると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

- 1) Nishimura F., Morinaga Y., Kaku N., Takeda K, Uno N., Kosai K., Hasegawa H., Yanagihara K. ASM Microbe 2016「Impact of clinical underestimated in phenotypic ESBLs by co-harboring ESBL and pAmpC」. 2016 年 6 月 18 日. ボストン, アメリカ合衆国.
- 2) Kaku N, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. 16<sup>th</sup> APCCMI 「Molecular epidemiological analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by PCR-based ORF Typing (POT) method」. 2016 年 12 月 1 日. メルボルン, オーストラリア.
- 3) Higashino M, Morinaga Y, Takeda K, Kaku N, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K. 16<sup>th</sup> APCCMI 「The clinical and molecular epidemiology of ESBL-producing *K. pneumoniae* and analysis of quinolone

- resistance mechanisms」. 2016年12月3日メルボルン, オーストラリア.
- 4) 石毛 昌樹、賀来 敬仁、小佐井康介、松田 淳一、柳原 克紀. 第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会「MRSA 菌血症の臨床的検討」. 2016年11月26日. 沖縄.
- 5) 柳原 克紀. 第28回日本臨床微生物学会総会「微生物検査の進歩-感染症診断・制御における役割を考える-」. 2017年1月20日. 長崎.
- 6) 小佐井 康介、柳原 克紀. 第28回日本臨床微生物学会総会「薬剤耐性菌の検出」. 2017年1月21日. 長崎.
- 7) 村田 美香、森永 芳智、東野真志、赤松 紀彦、松田 淳一、賀来 敬仁、小佐井 康介、宇野直輝、長谷川 寛雄、柳原 克紀. 第41回長崎感染症研究会「ESBL産生 *Klebsiella pneumoniae* におけるキノロン耐性機序の解析」. 2017年2月25日. 長崎.
- 8) 山川 壽美、小佐井 康介、碓比呂子、川元 康嗣、村田 美香、赤松 紀彦、松田 淳一、賀来敬仁、柳原 克紀. 第41回長崎感染症研究会「長崎大学病院におけるIMP-1型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* の分子疫学的解析」. 2017年2月25日. 長崎.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし



表1. 収集した菌株

施設名	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	合計
病床数	1225	781	612	900	861	
MRSA	75	84	59	82	59	359
ESBL	20	67	15	48	44	194
多剤耐性緑膿菌	3	7	6	2	2	20
CRE	5	11	3	8	57	84
アシネトバクター 属菌	48	17	10	24	39	138
肺炎球菌	65	87	7	28	24	211
合計	216	273	100	192	225	1006

表2. 1病床あたりの検出菌株数(1ヶ月換算)

施設名	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	平均	S.D.
病床数	1225	781	612	900	861		
MRSA	0.020	0.036	0.032	0.030	0.023	0.028	0.006
ESBL	0.005	0.029	0.008	0.018	0.017	0.015	0.009
多剤耐性緑膿菌	0.000	0.001	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000
CRE	0.001	0.002	0.001	0.001	0.008	0.002	0.003
アシネトバクター 属菌	0.005	0.003	0.002	0.003	0.006	0.004	0.002
肺炎球菌	0.007	0.014	0.001	0.004	0.003	0.006	0.005

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 28 年度分担研究報告書

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 2. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

### 研究分担者

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）

### 研究協力者

賀来 敬仁（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）

### 研究要旨

抗菌薬の使用は選択圧や耐性誘導により耐性菌の増加に関連している。しかし、これについて複数施設で、また全国規模で系統的に調査された研究はいまだ少ない。そこで本研究では、耐性菌・耐性遺伝子の分布に抗菌薬使用がどのように影響しているかを解析するため、国内5施設における2012年度から2016年度までの過去5年間における注射用抗菌薬使用量をAUD(Antimicrobial Use density)およびDOT(Days of therapy)を指標として解析を行っていく。

### A. 研究目的

抗菌薬の使用は選択圧や耐性誘導により耐性菌の増加に関連しているが、系統的に調査された研究はいまだ少ない。そこで本研究では、耐性菌・耐性遺伝子の分布に抗菌薬使用がどのように影響しているかを解析し、その因果関係を明らかにすることを目

的とする。

### B. 研究方法

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使用量を AUD(Antimicrobial Use density) および DOT(Days of therapy)を指標として解析を行う。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報等は収集せず、抗菌薬使用量のみ収集するため、倫理面への配慮は必要ない。

### C. 研究結果

注射用抗菌薬使用量サーベイランスの具体的な調査表を決定した。調査する抗菌薬としては、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、マクロライド系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系、グリコペプチド系、テトラサイクリン系、抗真菌薬等とした(表3)。

### D. 考察

解析対象を2016年度までとしているため、データ収集および解析を2017年度に行う予定である。

### E. 結論

今回作成した調査表を用いた2017年度の解析により、わが国における抗菌薬使用量と耐性菌・耐性遺伝子の分布の関係性を示していく。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

当該研究においては、なし。

#### 2. 学会発表

当該研究においては、なし。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表3. 調査票に記載する抗菌薬名

系統	薬品名	系統	薬品名
テトラサイクリン	ミノサイクリン	スルホンアミド	スルファメトキサゾール/トリメトプリム
	チゲサイクリン	マクロライド	エリスロマイシン
アンフェニコール	クロラムフェニコール		アジスロマイシン
ペニシリン	アンピシリン	リンコサミド	クリンダマイシン
	ピペラシリン		リンコマイシン
	アスポキシシリン	ストレプトグラミン	キヌプリスチン/ダルホプリスチン
	ベンジルペニシリン	アミノグリコシド	ストレプトマイシン
	アンピシリン/スルバクタム		トブラマイシン
	ピペラシリン/タゾバクタム		ゲンタマイシン
一世代セフェム	セファロチン		カナマイシン
	セファゾリン		アミカシン
二世代セフェム	セフォチアム		ジベカシン
	セフメタゾール		リボスタマイシン
	セフミノクス		イセパマイシン
	セフペラゾン		アルベカシン
	フロモキシセフ		ベカナマイシン
	三世代セフェム	セフォタキシム	キノロン
セフトジジム			レボフロキサシン
セフトロジン			バズフロキサシン
セフトリアキソン		グリコペプチド	バンコマイシン
セフメノキシム			テイコブラニン
ラタモキシセフ		その他	コリスチン
セフトジジム			メロニダゾール
セフトペラゾン			ホスホマイシン
スルバクタム/セフトペラゾン			スペクチノマイシン
四世代セフェム		セフェピム	
	セフピロム		ダブトマイシン
	セフトゾبران	抗真菌薬	アムホテリシンB
モノバクタム	アズトレオナム		リボソーマルアムホテリシンB
	カルモナム		ミコナゾール
カルバペネム	メロベネム		フルコナゾール
	ドリベネム		ホスフルコナゾール
	ピアベネム		イトラコナゾール
	イミベネム/シラスタチン		ボリコナゾール
	パニベネム/ベタミプロン		カスポファンギン
			ミカファンギン

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

3. 医療機関等における感染制御に関する研究

研究分担者

泉川 公一（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）  
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）

研究協力者

小佐井 康介（長崎大学病院・検査部・助教）  
田代 将人（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・助教）  
河野 圭（長崎大学病院・感染制御教育センター・助教）

研究要旨

本研究は、本邦の医療機関で問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌、多剤耐性緑膿菌（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター（MDRA）、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）といった薬剤耐性菌について、日本国内における感染対策加算を取得している医療機関を対象として、各地域や施設における感染対策実施の現状を郵送によるアンケート調査により把握し、今後の日本国内の医療機関における院内感染対策に活かすものである。

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌、多剤耐性緑膿菌

（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター（MDRA）、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）などの拡がり懸念されている現状において、日本の各地域や施設における感染対策実施の現状

を把握し、今後の対策に役立てることを目的とする。

## B. 研究方法

多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況に関するアンケートを作成し、院内感染対策加算を取得している病院を中心に全国の医療機関にアンケートを送付し、集計する。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報等は収集せず、施設の状況についてのみ情報を収集するため、倫理面への配慮は必要ない。

## C. 研究結果

アンケート調査内容について、微生物検査、感染対策の実施内容、積極的監視培養、抗菌薬の適正使用の4項目について、それぞれ、質問を設け、以下の全16項目のアンケートを作成した(資料1)。

## D. 考察

アンケート内容に関しては、記載内容について、回答者が容易に答えやすいように工夫をし、最大限の情報が得られるような設問とした。

## E. 結論

アンケート送付の対象となる医療機関の選定に時間を要し、平成28年度内の送付ができなかった。平成29年度は早々に、アンケートを送付し、調査を開始する予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

当該研究においては、なし。

### 2. 学会発表

当該研究においては、なし。

## G. 知的財産権の出願・登録状況

平成28年度は、なし

### **多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況に関するアンケートのお願い**

本アンケートは平成 29 年度新興・再興感染症および予防接種推進研究事業（平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金）により実施される「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」の一環として、皆様方のご施設における多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況についてお尋ねするものです。

本研究は、かねてからの問題であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌、多剤耐性緑膿菌（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター（MDRA）に加え、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）などの拡がり懸念されている現状において、各地域や施設における感染対策実施の現状を把握し、今後の対策に役立てることを目的としています。

本アンケートでは施設名のご記入は任意です。また、本アンケートで得られた内容は、学会や論文、報告書などにおいて広く発表される予定ですが、施設名をご記入いただいた場合でも公表されることはありません。

本アンケートは上述の目的を達成する上で大変重要な調査と考えておりますが、もし何らかの理由で参加できない場合は、その旨を回答としてお送りいただければ幸いです。

集計などの都合上、ご提出していただく期限を\*\*月末日とさせていただきたいと思っております。ご多忙の中、大変恐縮ではありますが、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

#### **ご提出期限：平成 28 年\*\*月\*\*日（\*\*）**

（同封されている封筒をご使用の上、投函して下さい。）

#### **研究者**

柳原 克紀（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学分野）

大石 和徳（国立感染症研究所 感染症疫学センター）

賀来 満夫（東北大学大学院医学系研究科 総合感染症学分野）

三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学）

山本 善裕（富山大学大学院医学薬学研究部 感染予防医学講座）

泉川 公一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座 臨床感染症学分野）

大曲 貴夫（国立研究開発法人 国立国際医療研究センター）

#### **郵送先（問い合わせ先）**

平成 28 年度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」班 事務局

住所：〒852-8501 長崎市坂本1-7-1

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・診断学 内

電話：095-819-7574





## 【感染対策の実施について】

8. 下記の薬剤耐性病原体の中で、日常検査で検出可能なものに を付けて下さい。検出可能な場合は更に、検出された際の対応として、隔離(カーテン隔離を含む)を必ず行うものには を、考慮するものには を、隔離しないものには x を付けて下さい。

	検出可能なもの	検出された際の対応
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)		
バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)		
多剤耐性緑膿菌 (MDRP)		
多剤耐性アシネトバクター (MDRA)		
基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌		
カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE)		
カルバペネマーゼ非産生カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CPE でない CRE)		

9. 隔離・接触予防策の開始・解除の決定者についてあてはまるもの一つに を付けて下さい。
- ( ) 感染対策チーム(感染制御チーム)が決定している。
- ( ) 感染制御部(感染症科を含む)が決定している。
- ( ) 主治医が決定している。
- ( ) その他(具体的に: )
10. 隔離・接触予防策の開始と解除の基準について、あてはまるもの一つに を付けて下さい。
- ( ) 院内で、マニュアル化された明確な基準がある。
- ( ) 基準はなく、感染対策チームが決定している。
- ( ) 基準はなく、主治医が判断している。 質問14へ
11. 接触予防策を開始する基準について、あてはまるものすべてに を付けて下さい。
- ( ) 上記の病原体が分離されたら、全ての患者に対して、開始する。
- ( ) 検体の種類を考慮する。
- ( ) 保菌量を考慮する。
- ( ) 周囲の環境汚染(飛沫を含む)のリスクを考慮する。
- ( ) 感染症を発症しているかを考慮する。
- ( ) 検体の種類、保菌量、周囲の環境汚染のリスク、発症の有無を総合的に判断する。
- ( ) その他(具体的に: )

( ) その他 (具体的に : )

1 2 . 接触予防策を解除する基準で、あてはまるもの一つに を付けて下さい。

( ) 培養陰性を確認し、終了している。

( ) 菌種に応じて解除基準を変更している。 質問 1 4 へ

( ) 検体の種類、保菌量、周囲の環境汚染のリスク、発症の有無を総合的に判断して、終了している。 質問 1 4 へ

( ) その他 (具体的に : ) 質問 1 4 へ

1 3 . 培養陰性の確認回数と、培養検査を行う間隔であてはまるもの一つに を付けて下さい。

1) 培養陰性確認回数

( ) 1 回のみ ( ) 連続 2 回 ( ) 連続 3 回 その他 ( 回 )

2) 培養検査の間隔

( ) 1 週に 1 回提出

( ) 1 週に 2 回提出

( ) 1 週に 3 回提出

( ) 間隔は問わない

( ) その他 (具体的に : )

#### 【積極的監視培養について】

1 4 . 積極的監視培養の実施についてあてはまるものすべてに を付けて下さい。

( ) アウトブレイクが起こった際に実施している。

( ) 対象患者を決めて実施している。(具体的に : )

( ) 実施していない。

( ) その他 (具体的に : )

#### 【抗菌薬の適正使用について】

1 5 . 抗菌薬の使用についてあてはまるものすべてに を付けて下さい。

( ) 注射用抗菌薬使用を届出制にしている。

対象抗菌薬を記載して下さい ( )

( ) 注射用抗菌薬使用を許可制にしている。

対象抗菌薬を記載して下さい ( )

( ) 内服用抗菌薬使用を届出制にしている。

対象抗菌薬を記載して下さい ( )

- ( ) 内服用抗菌薬使用を許可制にしている。  
対象抗菌薬を記載して下さい( )
- ( ) 定期的に使用量をチェックしている。
- ( ) 実際の投与について、相談を受け、助言する担当者がある(または部署がある)。
- ( ) 適切でないと思われる抗菌薬の使用については、積極的に介入している。
- ( ) 長期間使用している症例に、積極的に介入している。  
その場合、何日以上を長期間としていますか？ ( ) 日以上
- ( ) その他(具体的に： )

**【その他】**

16. その他、全体を通して何かありましたらご記入ください。

お疲れ様でした。ご協力、誠にありがとうございました。

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

4. 薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究

研究分担者

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）

研究要旨

感染症発生動向調査では、2015 年 1 月～12 月のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; CRE)感染症の報告例は 1,669 例で、患者の年齢中央値は 76 歳であった。感染症カテゴリーでは、尿路感染症 33.1%、菌血症・敗血症 24.0%、肺炎 22.8%の順であった。死亡例は 59 例（3.5%）であった。菌種は *Enterobacter cloacae* 32.7%、*Enterobacter aerogenes* 29.2%、*K. pneumoniae* 12.8%、*E. coli* 9.4%の順であった。多剤耐性アシネトバクター(multi-drug resistant Acinetobacter; MDRA)感染症は 2014 年 9 月～2015 年 12 月までに 52 例の届出があった。年齢中央値は 73 歳であった。感染症カテゴリーでは、肺炎が 50.0%と最多で、*Acinetobacter baumannii* が 94.3%を占めた。

海外文献情報の調査では、北米、欧州、南米の CRE では KPC が広域に拡散している。欧州では NDM, OXA-48、北米では NDM, VIM, IMP も認められる。アジアでは NDM, OXA-48 が主体である。一方、MDRA では OXA-23 は世界中に分布し、北米には OXA-72, 南米には OXA-72, OXA-239, OXA-469 が分布している。わが国の CRE は IMP が主体で、MDRA は OXA-23 が主体である。

A. 研究目的

有効な抗菌薬のほとんど残されていない超多剤耐性菌（superbugs）の

世界的な拡大は、未だ臨床現場での多剤耐性菌の分離頻度が低いわが国にとっては大きな脅威である。2010年9

月には大学病院における多剤耐性アシネトバクター(MDRA)感染症のアウトブレイク、2014年3月には大規模医療機関におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症のアウトブレイクが発生した。このような状況を鑑み、2014年9月からはMDRA及びCRE感染症が感染症法上の5類全数把握疾患となった。さらに、2016年4月には日本政府は薬剤耐性(AMR)対策アクションプランを公表した。

カルバペネム耐性の機序としては、カルバペネマーゼ産生が最も重要であり、そのうち、クラスAでは*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)、クラスBではメタロラクタマーゼ(MBL)であるNew Delhi metallo-lactamase (NDM)、IMP等があり、クラスDではOXA型のカルバペネマーゼがある。一方、カルバペネム耐性の*Acinetobacter baumannii*はMBL, OXA型のカルバペネマーゼによっている。

本研究の目的は、1)わが国における感染症発生動向調査における薬剤耐性菌の疫学状況の把握、2)海外のCRE, MDRAの疫学状況を把握することである。

## B. 研究方法

### 1) 国内の薬剤耐性菌の疫学状況

2014年9月～2015年12月の感染症発生動向調査に基づくCRE感染症及びMDRA感染症の疫学状況について記述する。

### 2) 海外のCRE, MDRAの疫学状況

海外の多剤耐性菌の疫学状況について、学術論文から調査して、地域的な多剤耐性菌の分布について記述する。

## C. 研究結果

### 1) 国内の感染症発生動向調査

#### 1. CRE 感染症の感染症発生動向

2015年第1週(1月1日)～第53週(2016年1月3日)の報告例は1,669例で、このうち死亡例は59例(3.5%)であった。性別は男性が1,042例(62.4%)、診断時の年齢は中央値76歳(四分位値66-83歳)で、65歳以上の高齢者が1,307例(78.3%)であった。一方、10歳未満の小児は37例あり、そのなかでは0歳児が最も多く18例あった。感染症カテゴリーでは、尿路感染症33.1%、菌血症・敗血症24.0%、肺炎22.8%の順であった。また、24.9%が血液からの菌が分離された。1,669例のうち菌種が判明した1,600例では、*Enterobacter cloacae* 32.7%、*Enterobacter aerogenes*

29.2%、*K. pneumoniae* 12.8%、*E. coli* 9.4%の順であった。

感染地域は国内が1,656例(99.2%)、国外が4例(0.2%、中国2、台湾、ネパール各1)であった。

## 2. MDRA 感染症の感染症発生動向

2014年第38週(2014年9月19日)～2015年第53週(2016年1月3日)までに52例の届出があった。男性が36例(69.2%)であり、診断時の年齢中央値は73歳(範囲0-94歳)、70歳以上が32例(61.5%)を占めた。感染症カテゴリーでは、肺炎26例(50.0%)と最多で、次いで菌血症・敗血症5例(9.6%)、尿路感染症2例(3.8%)であった。検体については喀痰が34例(65.4%)と最多で、次いで血液8例(15.4%)、尿4例(7.7%)であった。菌種については、菌種名が正しく記載されていたものは35例(67.3%)であり、そのうち *Acinetobacter baumannii* が33例(94.3%)とほとんどを占め、*Acinetobacter iwoffii* 2例(5.7%)であった。感染地域は、47例(90.4%)が国内で、国外は4例(7.7%)で、中国3例、韓国1例であった。

## 2) 海外の薬剤耐性菌の疫学状況

### 1. 海外におけるCREの分布

欧州における調査では Carbapenemase-producing

*K. pneumoniae*(*K. pn*)の927株中、393株(42%)にKPC遺伝子、53株(38%)にOXA-48-like遺伝子、113株(12%)にNDM遺伝子、68株(7%)にVIM遺伝子が検出された(Grundmann H, et al. Lancet Infect Dis Nov 2016)。Carbapenemase-producing *E. coli* 77株中、43株(56%)にOXA-48-like遺伝子、20株(26%)にNDM遺伝子、14株(18%)にKPC遺伝子が検出された。また、KPCはギリシャ、イスラエル、イタリア、ポルトガルにおいて陽性頻度が高く(全体で31.5%)、NDMはモンテネグロ、セルビアで陽性率が高率であった(全体で7.7%)。

南米、ブラジルでは、2006年にKPC-2が検出された。2011年に6.8%であったが2013年には35.5%まで増加し、カルバペネム耐性菌の96%でKPC-2が検出された(Bartolletti F, et al. Emerg Infect Dis, 2016)。コロンビアでは193株の*K. pn*のうち62%がCG258(ST258)に属しており、CG258の86%がKPC-3を保有し、非CG258の75%がKPC-2を保有していた(Ocampo AM, et al. Antimicrob Agents Chemother, 2016)

アジアでは、パキスタンの軍病院での研究では carbapenemase-producing(CP)-CREの保菌が18.5%であり、NDMが最も高頻度とされている。ネパールでは、

CP-CRE の頻度は 18%と高い、NDM が最も高頻度とされている。タイでは E.coli の 0.9%, K. pn の 4.9%がカルバペネム耐性であり、OXA-48, NDM-1 が検出している。ベトナムでは、K. pn 15%がカルバペネム耐性であり、NDM が最も高頻度とされている(Hsu L-Y, et al. Clin Microb Rev,2017)。

## 2. 海外におけるMDRAの分布

欧州では、ギリシャにおいて OXA-23 陽性 MDRA 株が 2011～2013 年に漸増し、コリスチン、ティガサイクリン耐性を有する株が出現している (Mavroidi A, et al. J Med Microb,2015)。フランスでは OXA-23 陽性株が 82%, OXA-24 陽性株が 11%, OXA-58 陽性株が 7%とされている (Jeannot K, et al. PLoS One, 2014)。米国では 21 株中、OXA-23 陽性が 57%, GES 型遺伝子は 95%に陽性であった (El-Shazly S, et al. Int J Infect Dis, 2015)。メキシコの MDRA では OXA-72, OXA-239, OXA-469 遺伝子が検出された (Gonzalez-Villoria A, et al. AAC, 2016)。南米の MDRA 株では OXA-23 遺伝子が主体で、ST は ST79, ST25, ST15 に属していた (Rodriguez CH, et al. JMM, 2016)。

最近の MDRA に関するレビューによれば (Hsu L-Y, et al. Clin Microb Rev,2017)、インドでは国内サーベイ

ランスデータは無いが、概ねアシネトバクター株の 40%以上がカルバペネム耐性株であり、OXA がその主要耐性遺伝子であるとされている。パキスタンでは、MDRA は院内感染の主要な原因菌であり、OXA-23 遺伝子が高頻度である。タイで 2015 年に分離されたアシネトバクター菌の 74%がメロペネム耐性で、カルバペネム耐性は OXA23 遺伝子を保有している。

## D. 考察

今回、世界的な多剤耐性菌の疫学状況について学術論文から情報収集し、地域的な多剤耐性菌の状況についてまとめた。しかしながら、それぞれの引用論文の調査方法は異なっていることから、定量的な比較は困難である。しかしながら、欧州内におけるCPEの調査 (Grundmann H, et al. Lancet Infect Dis, 2016) では、各国間のCPE検出頻度の比較が可能になっている。今後、グローバルレベルでの耐性遺伝子情報を含む耐性菌感染症の疫学調査が必要である。

## E. 結論

北米、欧州、南米のCREではKPCが広域に拡散している。欧州ではNDM, OXA-48、北欧ではNDM, VIM, IMPも認めら

れる。アジアではNDM, OXA-48が主体である。一方、MDRAではOXA-23は世界中に分布し、北米にはOXA-72, 南米にはOXA-72, OXA-239, OXA-469が分布している。わが国のCREはIMPが主体で、MDRAはOXA-23が主体である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kanayama A, Kawahara R, Yamagishi T, Goto K, Kobaru Y, Takano M, Morisada K, Ukimura A, Kawanishi F, Tabuchi A, Matsui T, Oishi K. Successful control of an outbreak of GES-5 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term acute

care hospital in Japan. J Hops Infect 2016 93: 35-41

##### 2. 学会発表

- 9) 大石和徳. シンポジウム「世界の薬剤耐性菌の変動と日本の感染制御のこれからの課題」: 薬剤耐性菌の世界的な現状. 日本環境感染学会 神戸、2017年2月25日

- 10) Oishi K. Epidemiological investigation on the nosocomial outbreaks involving multidrug-resistant Gram-negative bacteria during recent years in Japan. US-Japan ARI Panel Meeting, Seoul, 9 February 2017.

#### A. 知的財産権の出願・登録状況

平成 28 年度は、なし



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 28 年度分担研究報告書

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

## 5. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

研究分担者

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）

研究協力者

鎌田 一宏（国立国際医療研究センター・国際感染症センター）

徳田 安春（群星沖縄臨床研修センター・センター

### 研究要旨

欧州や米国では、アンケート調査を通して国民の薬剤耐性（AMR）に関する知識と普及啓発の効果を評価し、その内容の再編や啓発対象をより具体化している。対して日本では国民全体を対象にした、薬剤耐性（AMR）に関する調査は行われていない。本研究では、意識調査研究を用いて、薬剤耐性（AMR）に関する国民の知識を評価・分析し、より効率的な普及啓発を目指し、その普及啓発に伴う国民の理解・知識の推移をみた。

本調査では、「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」といった誤った知識を有するものが 40.6%、「薬剤耐性」という言葉を聞いたことがあるものが 41.6%であり、今後の正しい知識の普及の必要性が示唆された。その一方で、正しい知識を得たことで何らかの思考・行動変容に繋がったものは半数を超えていた(58.9%)。

本調査は国民の意識の中で AMR 対策の障壁となり得るものを示唆していると共に、適切な情報の提供が国民の行動変容につながりうることを示唆している。

### A. 研究目的

2015 年 5 月、世界保健総会で「薬剤

耐性(AMR)に関するグローバル・アク

ション・プラン」(国際行動計画)が

採択され、これを受け日本では、2016年4月5日に「薬剤耐性（AMR）アクションプラン」が策定された。このアクションプランの6分野にわたって掲げられる目標の1つに、国民の薬剤耐性（AMR）に関する知識や理解に関する普及啓発があげられている。

欧州や米国では、国を挙げた薬剤耐性に関する普及啓発が行われる中で、アンケート調査を通して国民の薬剤耐性（AMR）に関する知識の評価のみならず、普及啓発の効果を評価し、その内容の再編や啓発対象をより具体化している。対して日本では国民全体を対象にした、薬剤耐性（AMR）に関する調査は行われていない。

本研究では、意識調査研究を用いて、薬剤耐性（AMR）に関する国民の知識を評価・分析し、より効率的な普及啓発を目指し、その普及啓発に伴う国民の理解・知識の推移をみるために実施した。

## B. 研究方法

期間：2017/3/17~2017/3/21

対象：インテージリサーチ社に登録されているモニター（医療関係者は除いた）

実施機関：インテージリサーチ社

実施内容：『抗生物質に関するアンケート』と評した全24問のアンケート（資料2）

## C. 研究結果

調査依頼数は21093人、そのうち有効回答を得られたものは3390人（16.1%）であった。医療従事者は全体の中から排除した。有効回答者の全質問に対する回答時間は18分12秒であった。

### 1. 回答者の属性

回答者の属性は、性別は女性が48.8%、男性が51.2%であった。年齢は、40~54歳が32.7%、55~69歳が31.4%、35~39歳が28.1%を占め、35~69歳が全体の9割以上を占めた。職種は、専業主婦・主夫が14.5%を占め、これにその他の職業（13.5%）、そのほか製造業（8.2%）、その他サービス（7.6%）が続いた。

最終学歴では、高校卒が最も多く（37.3%）、続いて大学卒（31.6%）であった。毎日インターネットを使用している回答者は、全体の85.5%であった。

### 2. 抗菌薬の服薬状況と知識・認識について

#### 1. 抗菌薬の服薬状況について（図1）

過去12ヶ月での抗菌薬使用（錠剤、粉末、シロップなど形状を問わない）状況は46.2%（1,566人）であった。

その抗菌薬使用経験者のいちばん

最近飲んだ抗生物質の入手経路を見ても、病院から処方された割合が84.0%、診療所の医師から処方された割合が9.5%であった(図2)。

抗菌薬を飲むことになった理由を見てみると、風邪(45.5%)、その他(21.6%)、インフルエンザ(11.6%)、発熱(10.7%)の順となっていた(図3)。

また自宅に抗生物質を保管しているのは、全体の11.7%であった。抗菌薬の自己中断や用量用法を加減したことのある人は、全体の23.6%であった(図4)。

さらに保管している抗生物質を、自分で使ったことがあるのは75.8%、家族や友人にあげて使ったことがあるのは26.5%であった(図5)。

## 2. 抗菌薬に関する知識・認識について

「抗生物質はウイルスをやっつける」「風邪やインフルエンザに抗生物質は効果的だ」の設問に対して、「正しい」と回答したのは、それぞれ46.8%、40.6%であった。全体の38.8%は抗菌薬が副作用を持ち合わせていることを認識していた(図6)。また次世代のために抗菌薬の乱用を控えるべきだとの考えに同調したものは、50.4%いた(図7)。

### ・抗菌薬に関する情報について

## 1. 抗菌薬の情報について

この1年間に「不必要に抗生物質を飲んではいけない」という情報認知の機会は57.5%になかった(図8)。

対して、「機会があった」「既に知っていた」ものについては、情報源として新聞やテレビのニュース番組が最も多く(25.7%)、これに医師(19.1%)、家族または友達(11.6%)、ラジオ(11.1%)が続いた(図9)。

さらに、これらの情報を得たことで抗菌薬への考え方が変わったものは、58.9%におよんだ。そのうちの44.5%が抗生物質を必要だと思うときには医師へ相談するようになっていた。そのほか、抗生物質の自己中断をやめる(32.2%)、医師以外の処方でない抗菌薬内服の自粛(29.2%)といった行動変容が見られた(図10)。

## 2. 抗菌薬の情報源について

抗生物質に関するきちんとした情報を得ようとするとき、利用する情報源は医師が最も多く(73.5%)、薬剤師(41.6%)、病院(21.4%)、その他の健康関連のインターネットサイト(17.1%)がこれに続いた(図11)。

### ・薬剤耐性の認知度

薬剤耐性という言葉の認知度は、41.6%であった(図12)。その一方で、「薬剤耐性とは、人が抗生物質に効き

にくい体質や免疫、耐性を持ってしま  
うことである」という誤った認識を  
41.7%が持っていた(図13)。

また、薬剤耐性の原因としては、抗  
生物質の過剰な使用(46.5%)、抗生物  
質の不必要な使用(36.8%)との理解を  
持っていた(図14)。

#### D. 考察

一般国民を対象にした抗菌薬に関  
するアンケート調査を実施した。

インターネットを通じたモニター  
対象調査であるため代表性という点  
で制限はあるが、統計上の各都道府県  
の人口比率、年齢比率を参考にモニタ  
ーを抽出した。

日本では2016年度に策定された薬  
剤耐性アクションプランにのっとり、  
医療者向けの抗菌薬使用に関する手  
引きの発行などが進む中、一般国民の  
抗菌薬に関する意識を評価する意義  
は大きい。

本調査では、「風邪やインフルエン  
ザに抗生物質は効果的だ」といった誤  
った知識を有するものが40.6%、「薬剤  
耐性」という言葉を聞いたことがある  
ものが41.6%であり、今後の正しい知  
識の普及の必要性が示唆された。一方  
で、正しい知識を得たことで何らかの  
思考・行動変容に繋がったものは半数  
を超え(58.9%)、今後、一般国民に向  
けた普及啓発を実施する中で一定の

効果が期待される。

#### 文献

- 1) ANTIMICROBIAL RESISTANCE  
REPORT. Special Eurobarometer 407.  
November 2013
- 2) Non-prescription  
antimicrobial use in a primary care  
population in the United States:  
evidence for action. AAC Accepted  
Manuscript Posted Online 11 July  
2016

#### E. 結論

インターネットを通じたモニター対  
象調査を行い、一般国民の抗菌薬に関  
する意識を評価した。「薬剤耐性」に  
関する正しい知識の普及の必要性が  
示唆された。正しい知識を得ることで  
思考・行動変容に繋がることが示唆さ  
れ、国民に向けた普及啓発による効果  
が期待される。

#### F. 健康危険情報

該当無し

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

Q7 あなたは、この1年間で何らかの「抗生物質」を服用しましたか？

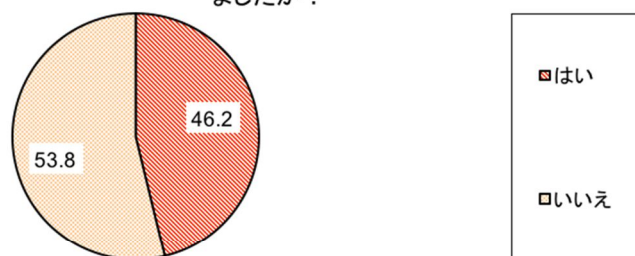


図2

Q8 あなたが、いちばん最近飲んだ抗生物質は、どこから入手したものですか。(回答は1つ)この1年間で、抗生物質を服用したとお答えの方に向かっていきます。

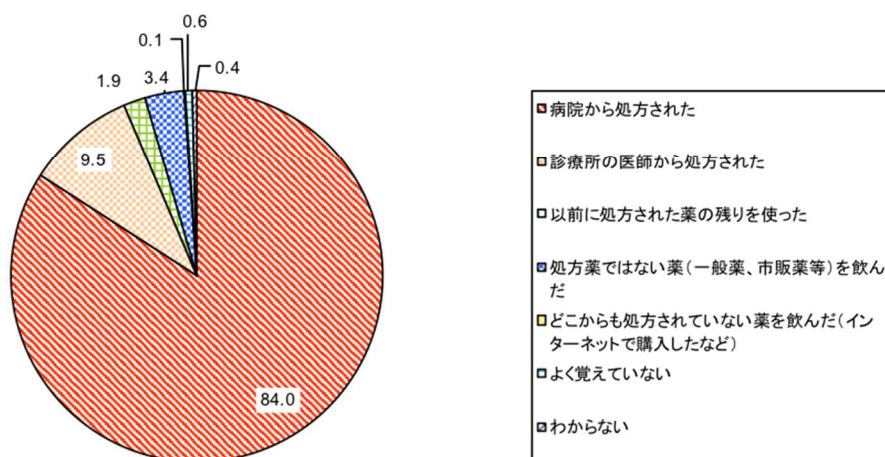


図3

Q9 あなたが抗生物質を飲むことになったのはなぜですか。(回答はいくつでも)

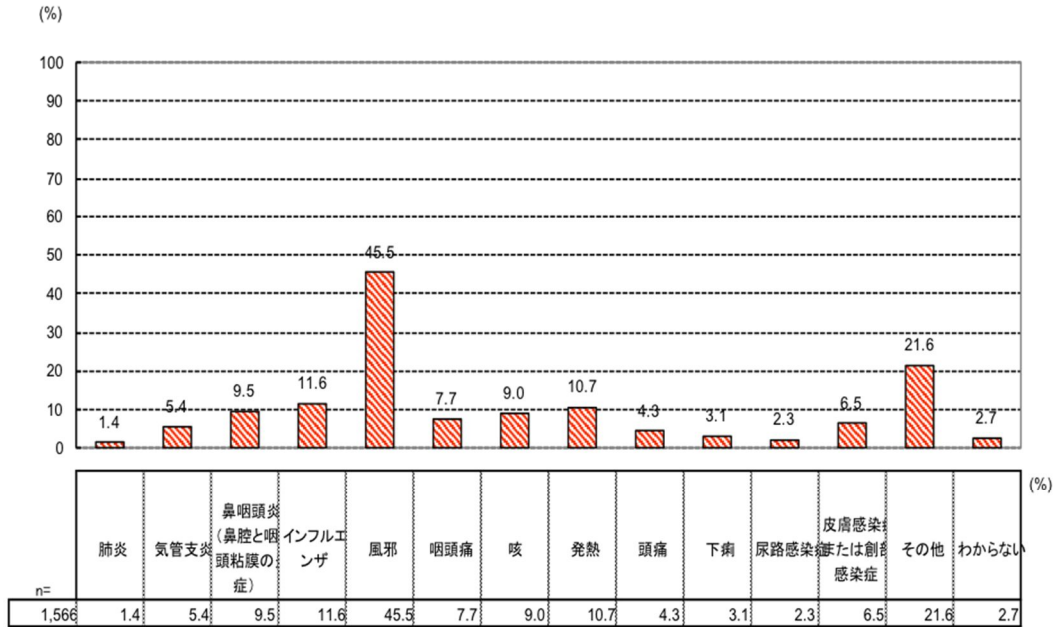


図4

Q20 次の内容は、あなたにあてはまりますか。(回答は1つ)

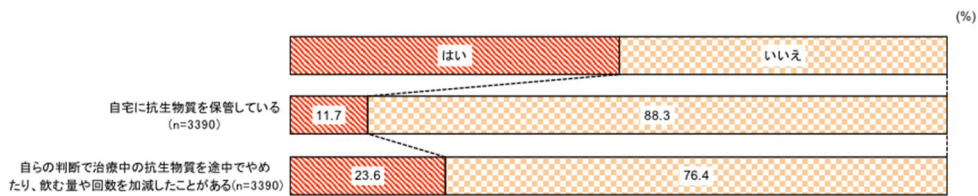


図5

Q21 自宅に抗生物質を保管している方にうかがいます。(回答は1つ)

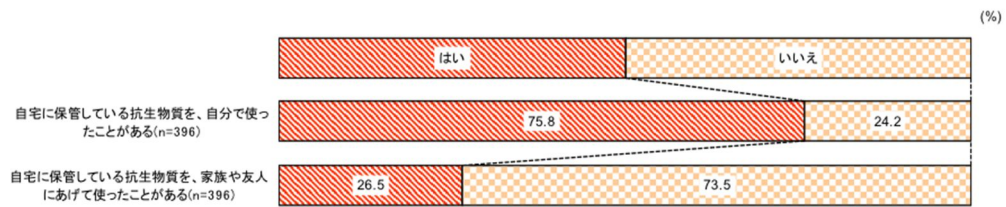


図3

Q9 あなたが抗生物質を飲むことになったのはなぜですか。(回答はいくつでも)

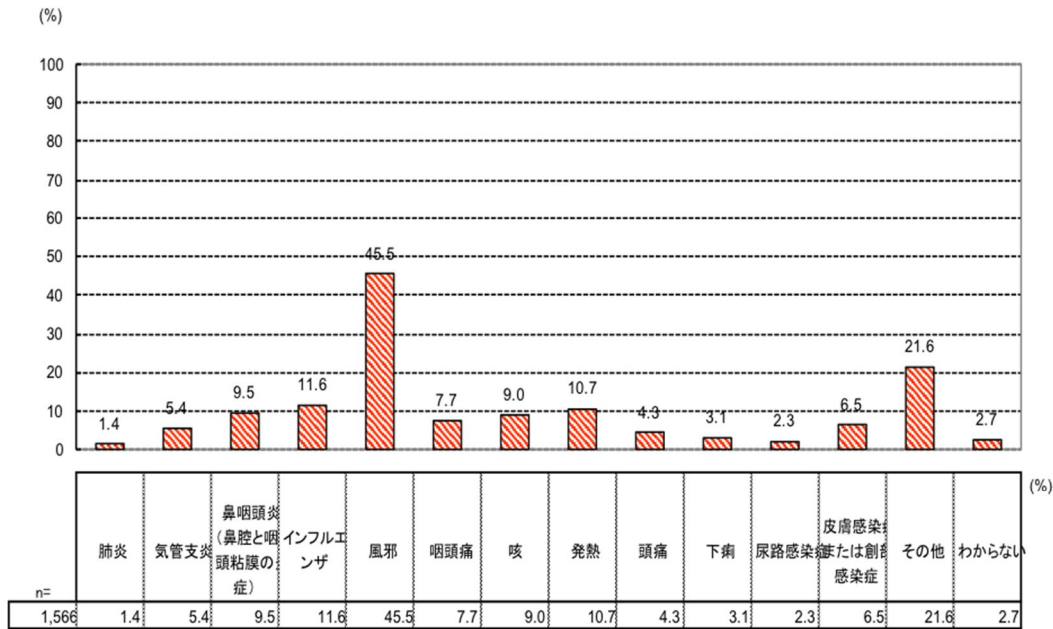


図4

Q20 次の内容は、あなたにあてはまりますか。(回答は1つ)

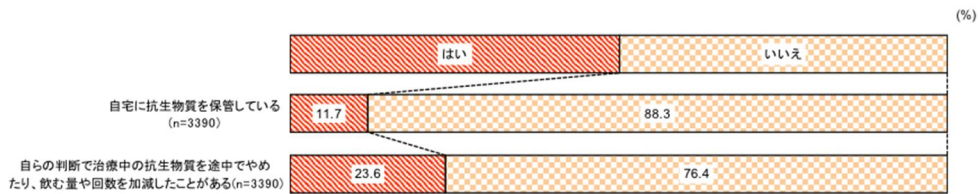


図5

Q21 自宅に抗生物質を保管している方にうかがいます。(回答は1つ)

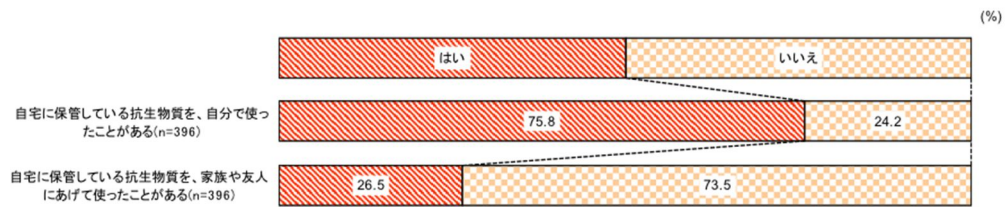


図6

Q10 次の内容について、あなたはどのように思いますか。(n=3390)

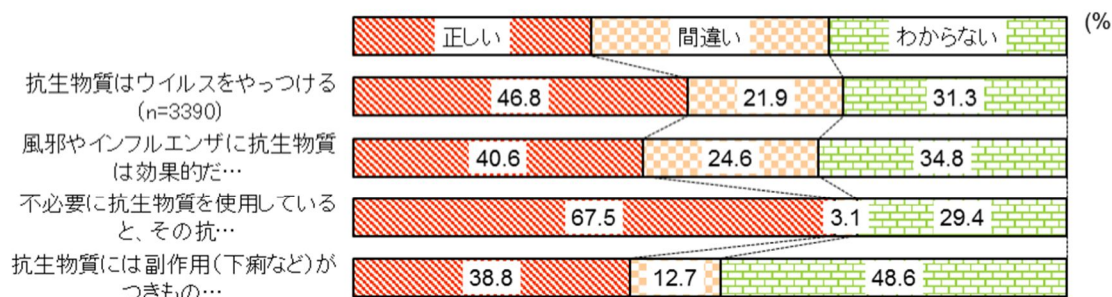


図7

Q11 次の世代にも抗生物質の効果が続くよう、誰もが抗生物質の乱用に気を付けるべきだ。

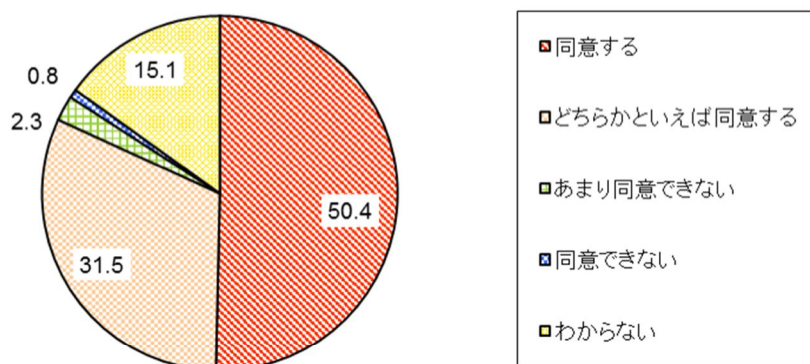


図8

Q12 あなたはこの1年間で、「不必要に抗生物質を飲んではいけない(例:風邪やインフルエンザの際に服用してはいけない等)」といった情報を知る機会がありましたか。

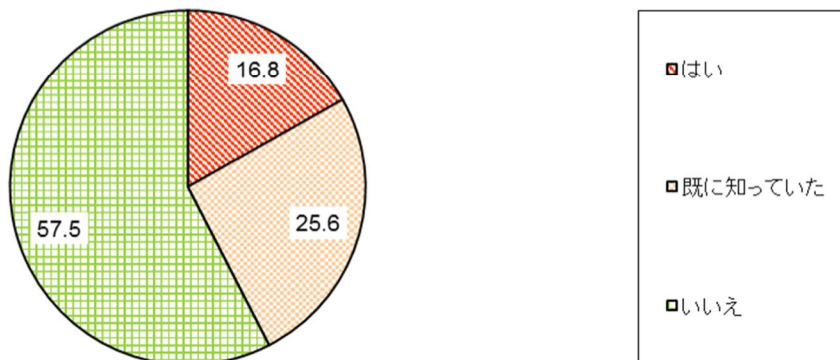




図9 Q13 「不必要に抗生物質を飲んではいけない」といった情報は、あなたは最初にどこで知りましたか。(回答は1つ)

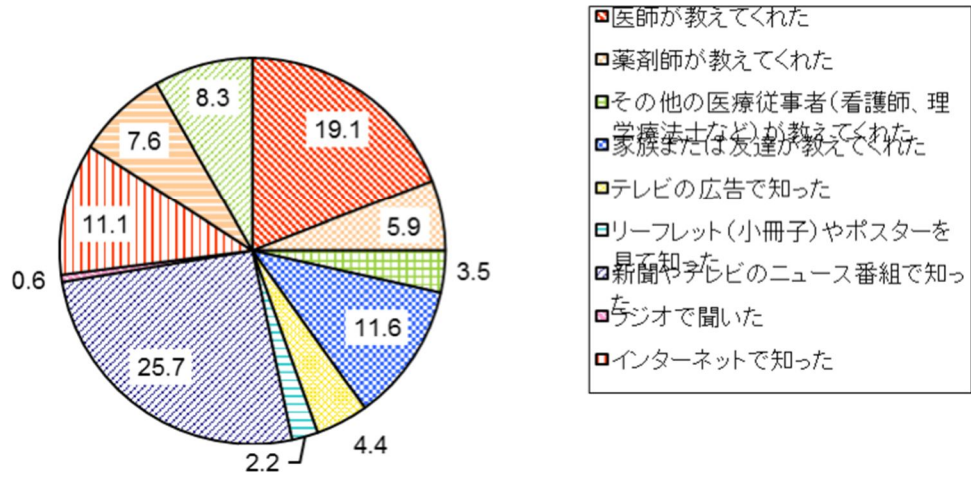


図10 Q15 「不必要に抗生物質を飲んではいけない」といった情報を得たことで、あなたの考え方は具体的にどのように変わりましたか。(回答はいくつでも)

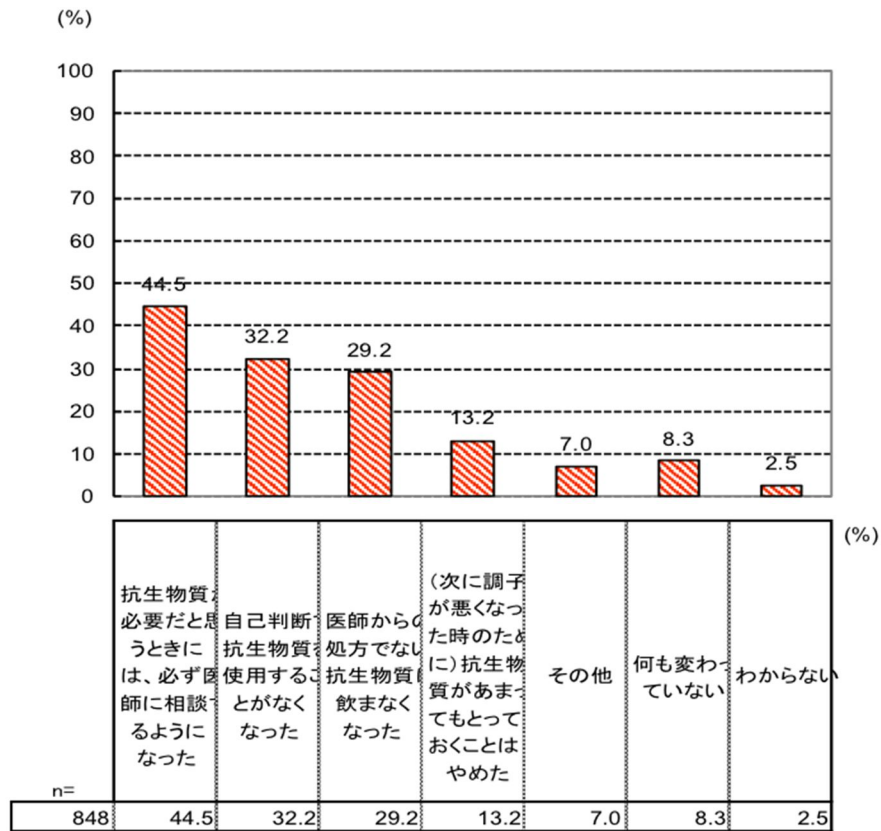


図11

Q16 あなたが抗生物質に関するきちんとした情報を得ようとするとき、利用する情報源は何ですか。最大3つまで教えてください。(回答は3つまで)

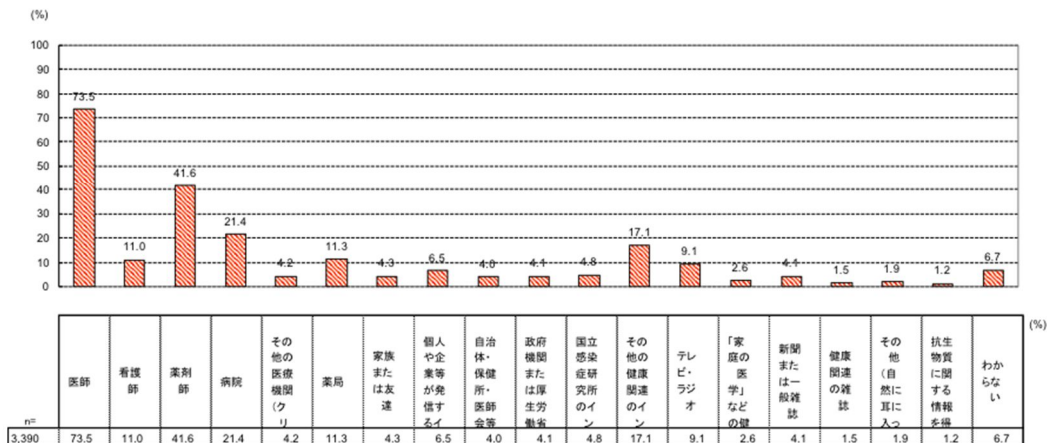


図12 Q17 あなたは、薬剤耐性という言葉を知っていますか。

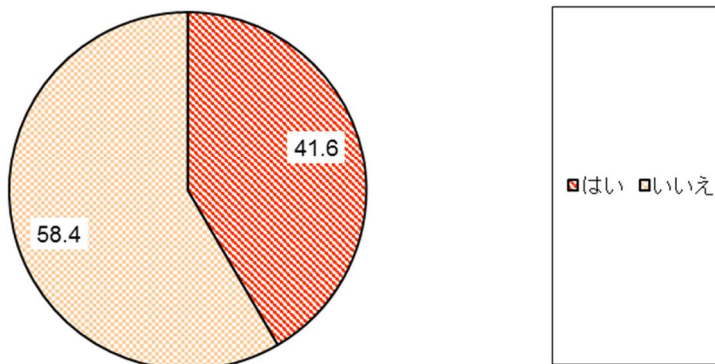


図13

Q18 次の内容について、あなたはどのように思いますか。(回答は1つ)

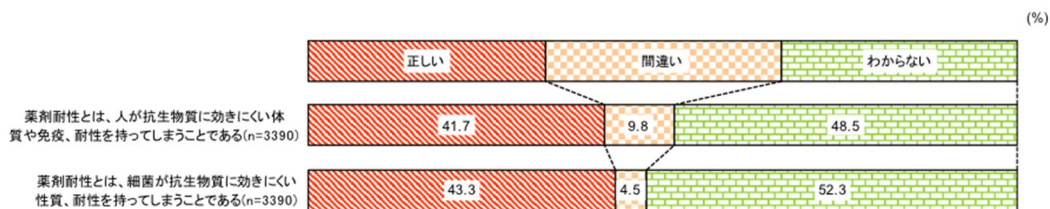
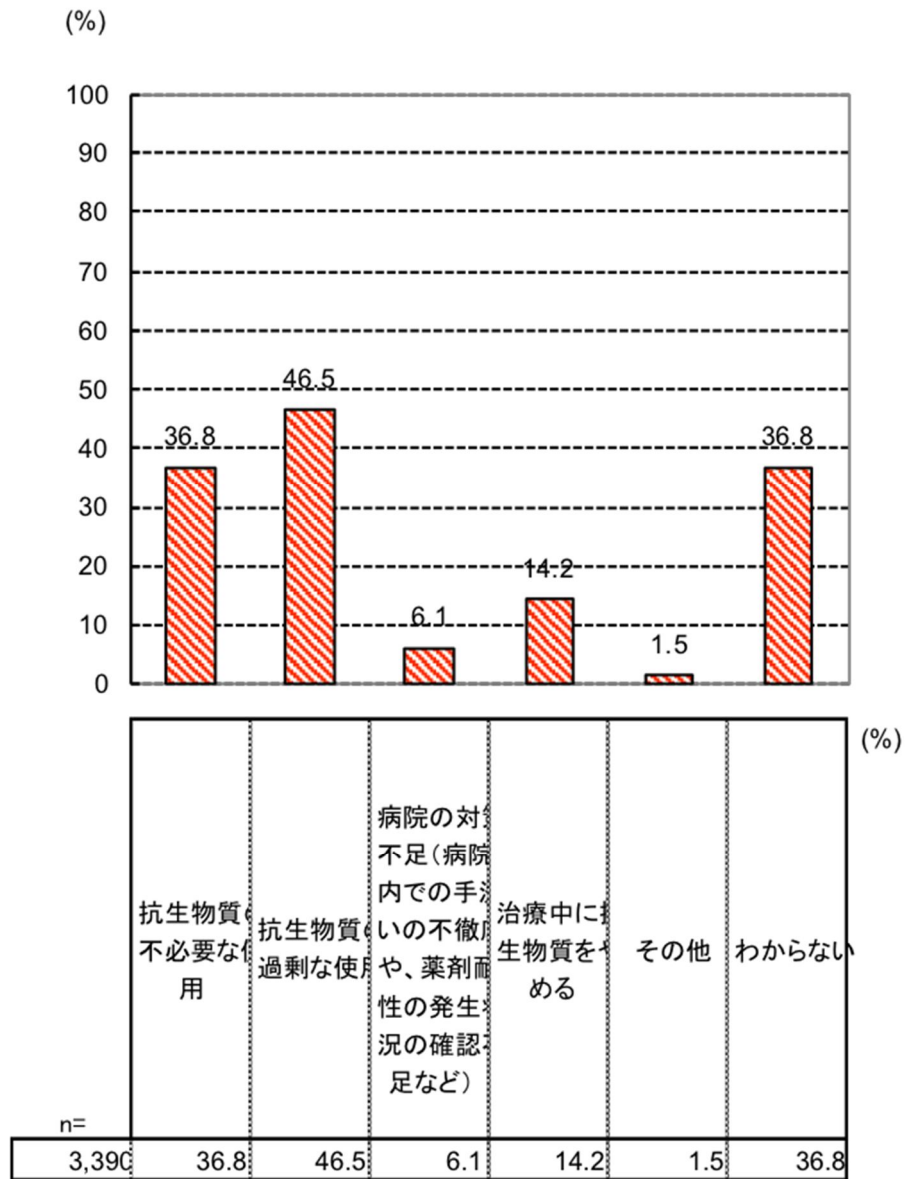


図14

Q19 あなたは、薬剤耐性の原因は何だと思えますか。(回答はいくつでも)



文あなたは、薬剤耐性の原因は何だと思えますか。(回答はいくつでも)

### 抗菌薬<sup>※1</sup>に関する調査票

この調査は、薬剤耐性対策アクションプランの一環として、一般国民から無作為抽出された方に回答をお願いするものです。

この調査により得られたデータは活用させていただく可能性もありますが、個人が特定できるような情報は一切公表いたしませんので調査回答者のプライバシーは守られます。また、本調査にご協力いただけない場合であっても、いかなる不利益も発生致しません。

※1: 「抗菌薬」とは、感染症の治療薬として処方されるお薬で、抗生物質等を含む薬の総称です。  
この調査で「抗菌薬」とは、錠剤・粉末・シロップなどの形状を問わず、すべての抗菌薬を指します。

属性) この調査票に回答された方について、該当する番号を回答欄にご記入ください。		回答欄
①性別	1. 男性      2. 女性	
②年齢層	1. 24 歳以下                      2. 25 歳以上 39 歳以下 3. 40 歳以上 54 歳以下      4. 55 歳以上	
③最終学歴	1. 中学卒      2. 高校卒      3. 短大・専門学校・高専卒 4. 大学卒      5. 大学院卒      6. その他	
④インターネットの使用頻度	1. 毎日使用する    2. たまに使用する    3. ほとんど使用しない	

問1) 貴方が服用した抗菌薬について、該当する番号を回答欄にご記入ください。		回答欄
1a. この1年間で何らかの抗菌薬を服用しましたか	1. はい      2. いいえ (→問2へ)	
1b. 上記 1a. で「1. はい」と答えた方に伺います。 いちばん最近飲んだ抗菌薬は、どこで入手したのですか。 (1つだけ選んでください)	1. 病院から処方された 2. 診療所の医師から処方された 3. 以前に処方された薬の残りを使った 4. 処方薬ではない薬(一般薬等)を飲んだ 5. どこからも処方されていない薬を飲んだ (インターネットで購入したなど) 6. よく覚えていない 7. 分からない	
1c. 上記 1b. で抗菌薬を飲むことになったのはなぜですか。 (あてはまる番号すべてを選んでください)	1. 肺炎                      2. 気管支炎 3. 鼻咽頭炎(鼻腔と咽頭粘膜の炎症) 4. インフルエンザ      5. 風邪 6. 咽頭痛                  7. 咳 8. 発熱                      9. 頭痛 10. 下痢                      11. 尿路感染症 12. 皮膚感染症または創部感染症 13. その他                  14. 分からない	
問2) 以下の各文の内容について、貴方はどのように思いますか。 最もあてはまる回答の番号1つを回答欄にご記入ください。		回答欄
2a. ① 抗菌薬はウイルスをやっつける	1. 正しい    2. 間違い    3. 分からない	

2a.② 風邪やインフルエンザに抗菌薬は効果的だ	1. 正しい 2. 間違い 3. 分からない	
2a.③ 不必要に抗菌薬を使用していると、その抗菌薬はいつか効かなくなってしまう	1. 正しい 2. 間違い 3. 分からない	
2a.④ 抗菌薬には副作用(下痢など)がつきものだ	1. 正しい 2. 間違い 3. 分からない	
2b. 「次の世代にも抗菌薬の効果が続くよう、誰もが抗菌薬の乱用に気を付けるべきだ」	1. 同意する 2. どちらかといえば同意する 3. あまり同意できない 4. 同意できない 5. 分からない	
問3) 以下について、最もあてはまる回答の番号1つを回答欄にご記入ください。		回答欄
3a. この1年間で、「不必要に抗菌薬を飲んではいけない(例えば、風邪やインフルエンザの際に服用してはいけない等)」といった情報を知る機会がありましたか。	1. はい 2. 既知であった 3. いいえ (→問4へ)	
3b. 上記 3a.で「1. はい」「2. 既知であった」と答えた方に伺います。「不必要に抗菌薬を飲んではいけない」といった情報は、最初にどこで知りましたか。	1. 医師が教えてくれた 2. 薬剤師が教えてくれた 3. その他の医療従事者(看護師、理学療法士など)が教えてくれた 4. 家族または友達が教えてくれた 5. テレビの広告で知った 6. リーフレット(小冊子)やポスターを見て知った 7. 新聞やテレビのニュース番組で知った 8. ラジオで聞いた 9. インターネットで知った 10. その他 11. 分からない	
3c. 上記 3b.で情報を得たことで、抗菌薬への考え方が変わりましたか。	1. はい 2. いいえ (→問4へ) 3. 分からない (→問4へ)	
3d. 情報を得たことで、具体的にどのように変わりましたか。 (あてはまる番号すべてを選んでください)	1. 抗菌薬が必要だと思うときには、必ず医師に相談するようになった 2. 自己判断で抗菌薬を使用することがなくなった 3. 医師からの処方でない抗菌薬は飲まなくなった 4. (次に調子が悪くなった時のために)抗菌剤が余ってもとっておくことはやめた 5. その他 6. 何も変わっていない 7. 分からない	
問4) 以下について、あてはまる回答の番号を回答欄にご記入ください。		回答欄

<p>4. 貴方が抗菌薬に関するきちんとした情報を得ようとするとき、利用する情報源を教えてください。 (最大3つまで選んでください)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医師</li> <li>2. 看護師</li> <li>3. 薬剤師</li> <li>4. 病院</li> <li>5. その他の医療機関(クリニック、歯科診療所等)</li> <li>6. 家族または友達</li> <li>7. 政府機関または厚生労働省のインターネットサイト</li> <li>8. 国立感染症研究所のインターネットサイト</li> <li>9. 国立国際医療研究センターのインターネットサイト</li> <li>10. 保健所のインターネットサイト</li> <li>11. その他の健康関連のインターネットサイト</li> <li>12. 「家庭の医学」などの健康医学百科</li> <li>13. 独立行政法人の公衆衛生機関・機構</li> <li>14. 新聞または雑誌</li> <li>15. 健康関連の雑誌</li> <li>16. その他(自然に耳に入ってきた等)</li> <li>17. 抗菌薬に関する情報を得ようとは思わない</li> <li>18. 分からない</li> </ol>	
<p>問5) 以下の各文の内容について、貴方はどのように思いますか。またどれが当てはまりますか。 最もあてはまる回答の番号1つを回答欄にご記入ください。</p>		回答欄
<p>5a.① 薬剤耐性(抗菌薬耐性)という言葉を知ることがある</p>	<p>1. はい    2. いいえ</p>	
<p>5a.② 薬剤耐性(抗菌薬耐性)とは、人が抗菌薬に効きにくい体質、耐性を持つてしまうことである</p>	<p>1. 正しい    2. 間違い    3. 分からない</p>	
<p>5a.③ 薬剤耐性(抗菌薬耐性)とは、細菌が抗菌薬に効きにくい性質、耐性を持つてしまうことである</p>	<p>1. 正しい    2. 間違い    3. 分からない</p>	
<p>5a.④ 薬剤耐性(抗菌薬耐性)の原因は何ですか (あてはまる番号すべてを選んでください)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 抗菌薬の不必要な使用</li> <li>2. 抗菌薬の過剰な使用</li> <li>3. 病院での感染コントロールの不良</li> <li>4. 治療中に抗菌薬をやめる</li> <li>5. 分からない</li> </ol>	
<p>5b. 自宅に抗菌薬を保管している</p>	<p>1. はい    2. いいえ</p>	
<p>5c. 治療中の抗菌薬を途中でやめたことはありますか</p>	<p>1. はい    2. いいえ</p>	
<p>質問は以上です。最後まで調査にご協力いただきありがとうございました。</p>		

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanayama A, Kawahara R, Yamagishi T, Goto K, Kobaru Y, Takano M, Morisada K, Ukimura A, Kawanishi F, Tabuchi A, Matsui T, Oishi K.	Successful control of an outbreak of GES-5 extended-spectrum $\beta$ -lactamase producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a long-term acute care hospital in Japan	J Hops Infect	93	35-41	2016
Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Sakanashi D, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H	Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae	J Infect Chemother	22	319-326	2016
Hayakawa K, Mezaki K, Sugiki Y, Nagamatsu M, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Katanami Y, Ohmagari N	High rate of multi drug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control	Am J Infect Control	44(11)	257-259	2016
Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, Ohmagari N	Epidemiology of extended-spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL) producing <i>Escherichia coli</i> in Japan: Characteristics of	J Infect Chemother	23(2)	117-119	2017
田代将人、泉川公一	CRE感染症アウトブレイク時の対応6	感染症	46(2)	37-43	2016