

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

平成 29 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 30 (2018) 年 3 月

目次

I. 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）	

II. 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	14
------------------------------------	----

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

- 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. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析	25
---------------------------	----

研究分担者

- 三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院・医学研究科・教授）

研究協力者

- 山岸 由佳（愛知医科大学大学院・医学研究科・教授（特任））
- 末松 寛之（愛知医科大学病院・感染制御部・感染検査技師長）

研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究	30
---------------------------------	----

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. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究 39

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 5. 耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価 42

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）

研究協力者

松井 珠乃（国立感染症研究所・感染症疫学センター・第一室長）

山岸 拓也（国立感染症研究所・感染症疫学センター・主任研究官）

島田 智恵（国立感染症研究所・感染症疫学センター・主任研究官）

川上 千晶（国立感染症研究所・感染症疫学センター・非常勤研究員）

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究 50

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）

具 芳明（国立国際医療研究センター病院・AMR 臨床リファレンスセンター）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 58

I. 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 29 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、①医療機関における薬剤耐性菌の現状、②臨床分離肺炎球菌の疫学解析、③医療機関等における感染制御、④医療機関における抗菌薬の使用実態について検討を行った。また、疫学情報の活用について⑤耐性菌に対する感染制御策の実態について検討した。そして、AMR対策で重要な知識の普及について調査するために、⑥国民の薬剤耐性に関する意識調査の解析を行った。

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 29 年度に行った研究を以下に示す。

研究 1：医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究

研究 2：臨床分離肺炎球菌の疫学解析

研究 3：医療機関等における感染制御に関する研究

研究 4：医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

研究 5：耐性菌に対する感染制御策

の実態把握と評価

研究 6：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

研究 1. 医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究

東北大学病院、国立国際医療研究センター病院、富山大学附属病院、愛知医科大学病院、長崎大学病院から平成 28 年度に収集した MRSA、肺炎球菌、ESBL 産生菌、CRE、MDRP、アシネトバクター属の菌株を用いて薬剤感受性試験を行った。

研究 2. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

東海地方の成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度及び薬剤感受性を 2008.6 - 2009.4 (Period1), 2010.9 - 2011.3 (Period2), 2011.10 - 2012.3 (Period3) 及び 2015.8 - 2016.1 (Period 4) の 4 期にわけ、全 504 株について調査した。

研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究

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実施し、収集したデータを解析した。

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

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のデータとしてAUD(Antimicrobial Use density)およびDOT(Days of therapy)を収集した。また、それぞれの施設における薬剤耐性菌の割合についてもデータを収集した。

研究 5. 耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)について感染症発生動向調査(NESID)と厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)のデータを比較した。

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

平成28年度に実施したインターネット調査の解析を行った。

(倫理面への配慮)

医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究では、すでに同意能力がない、死亡している、通院していない研究対象者も含まれると考えられるため、研究の概要について情報公開を行い、研究が実施されることについて研究対象者または代諾者が拒否できる機会を保障した(長崎

大学病院倫理委員会許可番号: 16072509)。

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

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

346株のMRSAが収集されたが、3株が薬剤感受性試験でMSSAと判定された。MRSA343株のうち40.5%が呼吸器検体から検出されていた。抗MRSA薬のMIC₉₀は高くなかったが、テイコプラニン(TEIC)中間耐性が2株あったため、詳細な解析が必要であると考えられた。肺炎球菌は収集された197株のうち176株を解析した。非髄膜炎のbreak pointではPRSPは0%、PISPは2.3%であった。マクロライド耐性は8割の株で認められた。

ESBL産生菌180株のうち12.2%が呼吸器検体、8.3%が血液培養から検出されていた。菌種としてはEscherichia coliが78.3%と最も多かった。キノロン系抗菌薬では約

80%が耐性であったのに対して、タゾバクタム／ピペラシリン (TAZ／PIPC)、カルバペネム系抗菌薬、アミカシン (AMK) はほとんどの菌株で感性であった。CREは95株が収集され、呼吸器検体から検出されたのが31.6%、尿検体は21.1%であった。*Enterobacter* 属が80%以上を占めていた。キノロン系抗菌薬では20%程度が耐性であったのに対してAMKは全株が感性であった。

2系統以上耐性の耐性緑膿菌は17株収集され、うち15株が解析できた。15株中6株が3系統耐性の多剤耐性緑膿菌 (MDRP) であった。そのうち5株がメタロβラクタマーゼ (MBL) 産生株であった。MDRPは全株コリスチン感性であった。アシネトバクター属は131株収集され、74.8%が *A. baumannii* であった。131株のうち多剤耐性アシネトバクター (MDRA) は1株のみであった。

研究 2. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

最も頻度が多かった3型は、PCV13含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した。また、PCV13非含有血清型である11A、33F及び35B型が有意に増加した。血清型によってペニシリン結合タンパク質 (PBP) 遺伝子変異およびマクロラ

イド耐性遺伝子の保有にそれぞれ特徴があり、ワクチンの導入によってそれぞれの耐性遺伝子の保有率が高い血清型が減少していることも明らかとなった。

研究 3. 医療機関等における感染制御に関する研究

全国500施設にアンケートを送付し、268施設(53.6%)から回答を得た。268施設のうち172施設が感染対策地域連携加算1、76施設が加算2、20施設がいずれの加算もなかった。地域連携加算のある施設のデータを解析した。

日常的な微生物検査は加算1施設では72.7%が院内で行われていたのに対して、加算2施設では78.9%が外注で行われていた。感染対策の実施内容としては80-90%の施設でMRSA、VRE、MDRP、MDRAに対する積極的な隔離が行われていたのに対して、ESBL産生菌やCREについては70%程度と低い傾向にあった。積極的監視培養については加算1施設ではアウトブレイクをきっかけに開始するのが61.6%であったが、加算2施設では半数近くが実施しないとの回答であった。

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

抗菌薬使用総量が多い施設で、緑膿菌や大腸菌の薬剤耐性化、ESBL 産生菌および CRE の検出が多い傾向にあった。しかし、抗菌薬使用量が多くない施設が MRSA の割合が高いなど、抗菌薬使用量と耐性菌の割合が一致しない事例も認められた。

研究 5. 耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

疾病負荷は NESID（2015 年 VRE 感染症患者 65 例）では感染症とは考えにくい便検体からの検出が 6 例（9%）とデータの妥当性に課題があり、JANIS 全入院患者部門（同 9 例）は報告数が少なく代表性に課題があると考えられた。病床規模で見ると、200 床未満の医療機関からの参加が始まったばかりの JANIS 両部門では殆ど VRE が検出されておらず、NESID で情報がより捕捉されていた。NESID と JANIS 検査部門の VRE 検出状況には都道府県間で差が認められた。遺伝子情報は NESID で確認が可能であったが、Van 遺伝子は 21 例（32%）でのみ報告されていた。

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

全参加者（N = 3390）のうち約半数

が、過去 12 ヶ月以内に抗菌薬を使用していた。全参加者の 11.7%が抗生物質を自分で保有しており、このうち 23.6%が自己判断でこれを使用していた。参加者の約 10%が医師から抗生物質を要求しており、参加者の約 30%は風邪を引いたときに抗生物質を処方した医師が優れた医師であると回答していた。参加者の約 80%は、抗生物質がウイルスを殺すことができず抗生物質が風邪やインフルエンザに対して効果がないことを知らなかったことが明らかとなった。参加者の一般的な情報源はテレビのニュースや新聞であり、過去 1 年間で参加者の 40%以上がこれらの情報源から情報を得ていた。情報を得たあとに抗生物質に関する意見が変わったと回答したのは 58.9%であった。

D. 考察

医療機関における薬剤耐性菌の現状に関する研究では、肺炎球菌とアシネトバクター属は検出された全菌株を収集したが、薬剤耐性菌の割合は非常に低かった。MRSA、ESBL、MDRP の感受性パターンについては地域による違いはなかった。CRE については尿検体からの検出が最も多く、菌種としては *Enterobacter* 属の割合が最も多いことが明らかとなった。MRSA、ESBL については感受性パター

ンでは大きな違いがなかったため、遺伝子型の同定まで行い、全国で同一の遺伝子型が流行しているか確認を行う必要がある。また、CRE についてはカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) であるかについても調査する必要があると考えられる。

臨床分離肺炎球菌の疫学解析では、成人から分離された肺炎球菌において、ワクチン導入によって PBP 遺伝子変異やマクロライド耐性遺伝子を保有している割合が高い血清型の割合が変動していることが明らかとなった。高齢者における肺炎球菌ワクチンが定期接種になったこともあり、今後どのように変動するか継続的にモニタリングしていく必要がある。

医療機関等における感染制御に関する研究では、院内で微生物検査を実施している割合、積極的監視培養実施の有無、ESBL 産生菌や CRE に対する感染対策の実施について感染対策地域連携加算 1 と加算 2 の施設で違いが認められた。本研究で加算 1 と 2 の施設における感染対策の実態が明らかになったため、今後は加算対象外の施設の実態や抗菌薬適正使用支援加算開始後の変化などについて継続的に調査していく必要があると考えられる。

医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究では、抗菌薬使用総

量が多い施設で、緑膿菌や大腸菌の薬剤耐性化の傾向があった。一方で MRSA では抗菌薬使用量が少なく施設で割合が高いなどと抗菌薬使用量と耐性菌の割合が一致しない部分もみられた。実際に抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合に相関があるのかについては解析を行って、今後は統計学的な評価を行い、その相関を明らかにする。

耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価では、感染症のサーベイランスである NESID と JANIS の違いが明らかとなった。薬剤耐性菌の対策では疫学情報は非常に重要であり、本検討で明らかとなった NESID と JANIS それぞれの特徴を把握した上で活用することが重要である。

国民の薬剤耐性に関する意識の調査では、抗菌薬の効果や薬剤耐性菌について誤った認識があることが明らかとなった。一方で、テレビ等で情報を得ることで抗生物質に関する意見が変わったと報告したのが 60% 近くあった。AMR 対策アクションプランの遂行のためには、医療関係者だけでなく国民の協力も必要である。そのため、メディア等を通じて抗菌薬や薬剤耐性菌についての正しい知識を周知していくことが重要である。

E. 結論

我が国における薬剤耐性菌、感染制御、抗菌薬の使用についての現状が明らかとなった。今後はさらに詳細な解析を行い、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の作成を行う。また、医療従事者以外の国民の認識も明らかとなった。正しい知識を周知することが重要であるため、本研究の成果を活用した情報の提供を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. In vitro activity of lascefloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with mutations in the quinolone resistance-determining regions (QRDRs). Antimicrob Agents Chemother. In press.
- 2) Yamakawa H, Koasi K, Kawamoto Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku

N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. Performance evaluation of BD Phoenix™, an automated microbiology system, for the screening of IMP-producing *Enterobacteriaceae*. J Micorbiol Methods. 145: 47-9, 2018.

- 3) Higashino M, Murata M, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Takeda K, Kaku N, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K. Fluoroquinolone resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Japanese tertiary hospital: silent shifting to CTX-M-15-producing *K. pneumoniae*. J Med Microbiol. 66: 1476-82, 2017.
- 4) Asai N, Suematsu H, Hagihara M, Nishiyama N, Kato H, Sakanashi D, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. The etiology and bacteriology of healthcare-associated empyema are quite different from those of community-acquired empyema. J

- Infet Chemother 2017; 23 (10): 661-667
- 5) 田中知暁、野村伸彦、坂本純子、満山順一、山本善裕、太田浩敏、飛田征男、波多野正和、岩崎博道、八島繁子、大野智子、森田恵理、山岸由佳、三嶋廣繁、柴田尚宏. 中部地方で分離された *Haemophilus influenzae* の感受性サーベイランス (2014~2015年). Jpn J Antibiot 2017; 70: 97-117
 2. 学会発表
 - 1) 安武 豪、賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、森永 芳智、柳原 克紀. 第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会「Small colony variant の出現に対する抗菌薬の影響」. 2018年2月11日. 岐阜.
 - 2) 太田 賢治、賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. 第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会「真の MRSA 院内肺炎の規定因子と臨床的特徴」. 2017年10月27日. 長崎.
 - 3) 賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、太曲 貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三嶋 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀. 第 52 回緑膿菌感染症研究会「緑膿菌およびアシネトバクターの薬剤耐性の現状」. 2018年2月2日. 宮城.
 - 4) 太田 賢治、賀来 敬仁、小佐井 康介、宇野 直輝、長谷川 寛雄、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2017「真の MRSA 院内肺炎の規定因子と臨床的特徴」. 2017年7月15日. 東京.
 - 5) 賀来 敬仁、石毛 昌樹、木村由美子、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2017「MRSA 菌血症における SCCmec type の変化」. 2017年7月15日. 東京.
 - 6) 賀来 敬仁、柳原 克紀. 第 66 回日本医学検査学会「微生物検査の迅速化と将来展望」. 2017年6月18日. 千葉.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Itadani K, Wakatsuki T, Eto M, Kadota T, Nomura N, Mikamo H, Yamagishi Y, Yamamoto Y, Iwasaki H. Antibacterial activity of solithromycin (CEM-101/T-4288) and comparators against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, and *Haemophilus influenzae* isolated in Japan. ASM Microbe 2017, New Orleans, 2017. 6. 2.
- 13) Hagihara M, Nakai H, Kato H, Shibata Y, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Prevalence and risk factors of community-onset infections caused by extended-spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing "*Escherichia coli*". ASM Microbe 2017, New Orleans, 2017. 6. 4.
- 14) Matsumoto A, Yamagishi Y, Suematsu H, Oka K, Takahashi M, Mikamo H. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecium* clinical isolates in Japanese hospital. 0th ICC 2017, PS 128, Taiwan, 2017. 11. 24-27
- 15) Shiota A, Mikamo H. Clinical significance of regional multicenter surveillance on antimicrobial consumption and resistance in Japanese acute

- care hospitals. 30th ICC 2017,
PS 284, Taiwan, 2017. 11. 24-27
- 16) Mikamo H, Yamagishi Y, Kusachi
S, Takesue Y. Antimicrobial
Resistance for Anaerobic
Bacteria in Japan. 30th
International Congress of
Chemotherapy and Infection
(ICC) 2017, Symposium 11
Combating antimicrobial
resistant pathogens, Taiwan,
2017. 11. 24-27
- 17) 泉川 公一. 第 60 回日本感染
症学会中日本地方会学術集会・
第 87 回日本感染症学会西日本
地方会学術集会・第 65 回日本化
学療法学会西日本支部総会「シ
ンポジウム 1 “AMR 対策アク
シヨンプランが求める感染症診
療における新展開”大学病院に
おける課題と取り組み」2017 年
10 月 26 日. 長崎.
- 18) 鎌田一宏、徳田安春、具芳明、
大曲 貴夫. 薬剤耐性に関する
日本国民の知識と理解. 第 66
回日本感染症学会東日本地方会
総会学術集会. 東京. 2017 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 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 29 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

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った。

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 29 年度は昨年度収集した菌株の薬剤感受性試験を行った。

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。

薬剤感受性試験については、各菌を生理食塩水で菌量調整し、ミュラーヒントン培地 (肺炎球菌はウマ溶血液入りミュラーヒントン培地) に入れ、ドライプレート (NSD2、NS44、NS81) に接種して 35°C、20-24 時間培養した。判定基準には CLSI M100-S25 を用いて各薬剤の薬剤感受性を判定した。

(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 991 株であった (表 1)。

1. MRSA

MRSA は 346 株の菌株が収集されたが、薬剤感受性試験で 3 株が MSSA と判定されたため、解析から除外された。MRSA343 株のうち 139 株 (40.5%) が呼

吸器検体から検出され、皮膚・軟部組織から検出されたのが65株(19.0%)、鼻腔が40株(11.7%)であった。血液から検出されたのは10株(2.9%)であった。薬剤感受性試験の結果を表2に示す。抗MRSA薬であるバンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)、アルベカシン(ABK)、リネゾリド(LZD)、ダプトマイシン(DAP)のMIC₉₀はいずれも1, 1, 2, 2, 1 μg/mLであり、耐性(R)の株は認めなかった。しかし、TEICに中間耐性(I)が2株(0.6%)あり、詳細な解析が必要であると考えられた。

2. 肺炎球菌

肺炎球菌は197株が収集された。そのうち20株は発育不良であり解析できなかった。また、1株については菌株の情報がなかったため解析結果から除外した。肺炎球菌176株にのうち125株(71.0%)が呼吸器検体から検出され、27株(15.3%)が鼻腔から検出された。血液から検出されたのが5株(2.8%)であった。髄液検体から検出された株はなかった。

薬剤感受性試験の結果を表3に示す。髄液検体から検出された株はなかったため、非髄膜炎のbreak pointの基準で結果を算出した。今回収集した菌株では、MIC 8 μg/mL以上のPRSPと判断された株はなかった。PISPと判断さ

れたのは4株(2.3%)のみであった。マクロライド耐性については、エリスロマイシン(EM)とクラリスロマイシン(CAM)の耐性率がそれぞれ83.5%と78.4%であった。

3. 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。再解析の結果、14株が非ESBL産生菌と判断されたため、除外された。ESBL産生菌180株のされ、22株(12.2%)が呼吸器検体、15株(8.3%)が血液から検出された。菌種としては、*Escherichia coli*が141株(78.3%)と最も多く、次いで*Klebsiella pneumoniae*が24株(13.3%)、*Proteus mirabilis*が13株(7.2%)、*Klebsiella oxytoca*が2株(1.1%)であった。

薬剤感受性試験の結果を表4に示す。タゾバクタム・ピペラシリン(TAZ/PIPC)に感性の株が175株(97.2%)であった。カルバペネム系抗菌薬ではイミペネム(IPM)感性が169株(93.9%)で耐性が3株(1.7%)であったの対して、メロペネム(MEPM)とドリペネム(DRPM)では全株が感性であった。キノロン系抗菌薬では、レボフロキサシン(LVFX)とシプロフロキ

サシン（CPFX）はそれぞれ 144 株（80.0%）と 146 株（81.1%）が耐性であった。アミノグリコシド系抗菌薬ではゲンタマイシン（GM）感性が 111 株（61.7%）、中間耐性が 3（1.7%）、耐性が 66 株（36.7%）であったのに対して、アミカシン（AMK）は感性が 175 株（97.2%）であった。

4. CRE

各施設で CRE と判定された 95 株が収集された。CRE が検出された検体としては、呼吸器検体が最も多く 30 株（31.6%）であり、次いで尿検体が 20 株（21.1%）であった。無菌検体から培養されたのは血液からの 6 株（6.3%）のみであった。菌種としては *Enterobacter aerogenes* が 42 株（44.2%）、*Enterobacter cloacae* complex が 36 株（37.9%）と *Enterobacter* 属のみで 8 割以上を占めていた。その他には *K. pneumoniae* が 11 株（11.6%）、*E. coli*、*Providencia rettgeri*、*Citrobacter* 属がそれぞれ 2 株ずつであった。

CRE の薬剤感受性試験の結果を表 5 に示す。カルバペネム系抗菌薬では MIC が 2 μ g/mL 以上の非感性株は IPM で 24.2%、MEPM で 25.3%、DRPM で 23.2% であり、多くの株が感性であった。キノロン系抗菌薬では耐性率が LVFX で 17.9%、CPFX で 21.1%であった。アミ

ノグリコシド系では感性率が GM で 92.6%、AMK で 100%と感受性は良好であった。

5. 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 \geq 8 もしくは MEPM \geq 8）、アミノグリコシド系抗菌薬（AMK \geq 32 もしくは GM \geq 16）キノロン系抗菌薬（CPFX \geq 4 もしくは LVFX \geq 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 17 株の菌株が収集されたが、うち 2 株は発育不良のため解析できなかった。

解析できた 15 株のうち 9 株（60.0%）が呼吸器検体、4 株（26.7%）が尿検体から検出されていた。15 株のうち MDRP の基準を満たしたのは 6 株（40.0%）であった。メタロ β ラクタマーゼ（MBL）産生株は 7 株（46.7%）あり、MDRP 6 株のうち 5 株が MBL 産生株であった。

薬剤感受性試験の結果を表 6 に示す。カルバペネム系抗菌薬では IPM に全株が耐性で、MEPM および DRPM ではいずれも 13 株（86.7%）が耐性であった。また、DRPM では 2 株（13.3%）は感性を示した。キノロン系抗菌薬では LVFX および CPFX の耐性率はいずれも 93.3% であった。アミノグリコシド系ではア

ミカシン耐性の割合は 20.0%と低く、感性率は 60.0%と比較的良好であった。コリスチンに対しては全株感性であった。

6. 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 131 株が収集された。そのうち 98 株 (74.8%) が *Acinetobacter baumannii* であった。アシネトバクター属が検出された検体としては呼吸器検体が最も多く 87 株 (66.4 株)、次いで血液が 16 株 (12.2%)、尿検体が 6 株 (4.6%) であった。

アシネトバクター属の感受性試験結果を表 7 に示す。アシネトバクター属は多くの株が感受性は良好であり、カルバペネム系抗菌薬に耐性なのは 2 株 (1.5%) のみであった。多剤耐性アシネトバクター (MDRA) は 1 株 (0.8%) のみであった。

D. 考察

MRSA では呼吸器検体から検出されたのが 40.5%で、皮膚・軟部組織から検出されたのが 19.0%であった。三学会合同サーベイランスは感染症の領域毎にサーベイランスを行っており、実際にどの検体から MRSA が検出されているかの割合は不明であったが、本研究の結果から呼吸器検体からの検

出が最も多いことが明らかとなった。しかし、本研究では感染症の原因菌か定着菌かの確認までは行っていない点に注意が必要である。感受性試験では抗 MRSA 薬に対する耐性はなかったが、TEIC において中間耐性の株が 2 株あった。それぞれ別の施設で検出されたものであり、アウトブレイクを起こしている可能性は低い、同じような菌株でないか whole-genome 解析等で詳細な解析が悲痛である。また、SCCmec 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必要がある。

肺炎球菌では 71.0%が呼吸器検体から検出されていた。髄液検体からの検出はなかったが、2.8%は血液から検出されていた。薬剤感受性の結果では PRSP (MIC8 μ g/mL 以上) はなく、PISP が 4 株 (2.3%) あるのみであり、現時点ではペニシリン系抗菌薬が第一選択であると考えられる。それに対して、マクロライドについては 8 割の株が耐性であった。

ESBL 産生菌は 55.0%が尿検体から提出されていたが、呼吸器検体や血液検体からも 12.2%と 8.3%検出されていた。菌種としては *E. coli* が最も多かった。薬剤感受性試験ではほとんどの株が TAZ/PIPC やカルバペネム系抗菌薬に対して感性であったのに対してキノロン系抗菌薬に対しては 80%の株が耐

性であった。アミノグリコシド系抗菌薬では GM と AMK で感性率に違いがあり、アミカシンに対する感受性は良好であった。これらの結果から、ESBL 産生菌については TAZ/PIPC やカルバペネム系抗菌薬、AMK などが第一選択になると考えられる。キノロン耐性の割合が高い CTX-M-15 型などの特定の遺伝子型が拡散している可能性があるため（論文発表 3）、遺伝子解析まで行う。

CRE については、各施設で CRE と判定された菌株を収集したが、75%程度の菌株がカルバペネムに対して感性であった。2017 年 11 月に公開された四学会連携提案「カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題（2017）-カルバペネマーゼ産生菌を対象とした感染対策の重要性-」においてカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）であってもカルバペネムの MIC が 1 以下であることがあると指摘されており、本研究の結果はそれを裏付けたものであると考えられる。更に詳細な解析をするためにカルバペネマーゼ遺伝子の解析を行い、CPE におけるカルバペネムの MIC について検討し、CPE に対する感染対策についての提言に活用する。

MDRP については、8 ヶ月間でも 17 株しか検出されていなかった。薬剤感受性ではカルバペネム系抗菌薬やキ

ノロン系抗菌薬よりもアミノグリコシド系抗菌薬に対する感性が良好であった。また、MDRP6 株はいずれもコリスチンに対する感受性は良好であり、海外で問題となっているコリスチン耐性株は認められなかった。アシネトバクター属についても全体的に感受性は良好であり、MDRA は 1 株 (0.8%) のみであった。こちらも現時点では海外で問題となっている MDRA について日常臨床では問題となっていないと考えられる。

E. 結論

991 株の菌株を収集し、平成 29 年度に薬剤感受性試験の解析まで行った。来年度は、遺伝子解析など更に詳細な解析を行って全国規模での流行株があるのかや地域特異性があるのかについて検討する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. In vitro activity of lascufloxacin against

- Streptococcus pneumonia* with mutations in the quinolone resistance-determining regions (QRDRs). *Antimicrob Agents Chemother*. In press.
- 2) Yamakawa H, Koasi K, Kawamoto Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. Performance evaluation of BD Phoenix™, an automated microbiology system, for the screening of IMP-producing *Enterobacteriaceae*. *J Micorbiol Methods*. 145: 47-9, 2018.
- 3) Higashino M, Murata M, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Takeda K, Kaku N, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K. Fluoroquinolone resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Japanese tertiary hospital: silent shifting to CTX-M-15-producing *K. pneumoniae*. *J Med Microbiol*. 66: 1476-82, 2017.
2. 学会発表
- 1) 安武 豪、賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、森永 芳智、柳原 克紀. 第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会「Small colony variant の出現に対する抗菌薬の影響」. 2018 年 2 月 11 日. 岐阜.
- 2) 太田 賢治、賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. 第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会「真の MRSA 院内肺炎の規定因子と臨床的特徴」. 2017 年 10 月 27 日. 長崎.
- 3) 賀来 敬仁、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、大曲 貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三嶋 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀. 第 52 回緑膿菌感染症研究会「緑膿菌およびアシネトバクターの薬剤耐性の現状」. 2018 年 2 月 2 日. 宮城.
- 4) 太田 賢治、賀来 敬仁、小佐井 康介、宇野 直輝、長谷川 寛雄、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2017 「真の MRSA 院内肺炎の規定因子と臨床的特徴」. 2017 年 7 月 15 日. 東京.
- 5) 賀来 敬仁、石毛 昌樹、木村 由美子、赤松 紀彦、松田 淳一、小佐井 康介、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2017 「MRSA 菌血症に

- における SCCmec type の変化」. 2017 年 7 月 15 日. 東京.
- 6) 賀来 敬仁、柳原 克紀. 第 66 回日本医学検査学会「微生物検査の迅速化と将来展望」. 2017 年 6 月 18 日. 千葉.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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

	A病院	B病院	C病院	D病院	E病院	合計
MRSA	80	84	67	59	56	346
肺炎球菌	25	82	60	7	23	197
多剤耐性緑膿菌	2	7	3	6	2	20
アシネトバクター	23	14	46	10	39	132
ESBL	48	67	20	15	44	194
CRE	8	8	26	3	57	102
合計	186	262	222	100	221	991

表2. MRSAの薬剤感受性 (n=343)

薬剤名/MIC		MIC		Range		S		I		R		
薬剤	測定範囲	50%	90%	low	to	high	n	%	n	%	n	%
MPIPC	(0.12-4)	≥8	≥8	0.5	to	≥8	5	1.5	-	-	338	98.5
ABPC	(0.5-16)	16	≥32	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	-	-
TAZ/PIPC	(4/0.5-4/16)	≥4/32	≥4/32	4/1	to	≥4/32	-	-	-	-	-	-
CEZ	(0.5-16)	16	≥32	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	-	-
CFX	(0.5-16)	≥32	≥32	1	to	≥32	2	0.6	-	-	341	99.4
IPM	(0.5-16)	≤0.5	≥32	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	-	-
MEPM	(0.5-16)	2	≥32	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	-	-
CLDM	(0.25-8)	≤0.25	≥16	≤0.25	to	≥16	185	53.9	5	1.5	153	44.6
EM	(0.25-8)	≥16	≥16	≤0.25	to	≥16	53	15.5	4	1.2	286	83.4
MINO	(0.5-16)	≤0.5	16	≤0.5	to	≥32	223	65.0	32	9.3	88	25.7
LVFX	(0.5-16)	16	≥32	≤0.5	to	≥32	66	19.2	2	0.6	275	80.2
ST	(38/2-19/1)	≤19/1	≤19/1	≤19/1	to	≥64/4	340	99.1	-	-	3	0.9
VCM	(0.5-16)	1	1	≤0.5	to	2	343	100.0	0	0.0	0	0.0
TEIC	(0.5-16)	≤0.5	1	≤0.5	to	16	341	99.4	2	0.6	0	0.0
ABK	(0.5-16)	1	2	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	-	-
LZD	(1-8)	2	2	1	to	4	343	100.0	-	-	0	0.0
DAP	(0.5-4)	≤0.5	1	≤0.5	to	1	343	100.0	-	-	0	0.0

表3. 肺炎球菌の薬剤感受性 (n=176)

薬剤名/MIC		MIC		Range		S		I		R		
薬剤	測定範囲	50%	90%	low	to	high	n	%	n	%	n	%
PCG	(0.015-16)	0.06	2	≤0.015	to	4	172	97.7	4	2.3	0	0.0
ABPC	(0.5-16)	≤0.5	4	≤0.5	to	16	-	-	-	-	-	-
S/A	(0.25/0.5-8/16)	≤0.25/0.5	2/4	≤0.25/0.5	to	8/16	-	-	-	-	-	-
CTX	(0.5-16)	≤0.5	1	≤0.5	to	2	176	98.3	3	1.7	0	0.0
CAZ	(0.5-16)	2	8	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	-	-
CTRX	(0.5-16)	≤0.5	1	≤0.5	to	2	171	97.2	5	2.8	0	0.0
CFPM	(0.5-16)	≤0.5	≤0.5	≤0.5	to	2	174	98.9	2	1.1	0	0.0
IPM	(0.12-4)	≤0.12	0.25	≤0.12	to	0.5	149	84.7	27	15.3	0	0.0
MEPM	(0.06-2)	≤0.06	0.5	≤0.06	to	1	137	77.8	34	19.3	5	2.8
CLDM	(0.12-4)	≥8	≥8	≤0.12	to	≥8	68	38.6	1	0.6	107	60.8
EM	(0.12-4)	≥8	≥8	≤0.12	to	≥8	20	11.4	9	5.1	147	83.5
CAM	(0.5-16)	16	≥32	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	138	78.4
LVFX	(0.5-16)	1	1	≤0.5	to	16	173	98.3	0	0.0	3	1.7
VCM	(0.12-4)	0.25	0.25	≤0.12	to	0.5	176	100	-	-	-	-
LZD	(1-4)	≤1	≤1	≤1	to	≤1	176	100	-	-	-	-
DAP	(0.25-1)	≤0.25	≤0.25	≤0.25	to	0.5	-	-	-	-	-	-

表6. MDRPの薬剤感受性(n=15)

薬剤名/MIC		MIC		Range		S		I		R		
薬剤	測定範囲	50	90			n	%	n	%	n	%	
PIPC	(2-64)	≥128	≥128	4	to	≥128	2	13.3	4	26.7	9	60.0
TAZ/PIPC	(4/2-4/64)	4/64	≥4/128	≤4/2	to	≥4/128	3	20.0	6	40.0	6	40.0
CAZ	(1-32)	32	≥64	≤1	to	≥64	3	20.0	2	13.3	10	66.7
CTRX	(0.5-16)	≥32	≥32	≥32	to	≥32	-	-	-	-	-	-
CFPM	(1-32)	16	≥64	≤1	to	≥64	4	26.7	3	20.0	8	53.3
IPM	(0.5-16)	≥32	≥32	16	to	≥32	0	0.0	0	0.0	15	100.0
MEPM	(0.5-16)	16	≥32	4	to	≥32	0	0.0	2	13.3	13	86.7
DRPM	(0.5-16)	16	≥32	1	to	≥32	2	13.3	0	0.0	13	86.7
AZT	(1-32)	16	≥64	≤1	to	≥64	3	20.0	6	40.0	6	40.0
LVFX	(1-8)	≥16	≥16	≤1	to	≥16	1	6.7	0	0.0	14	93.3
CPFV	(0.5-4)	≥8	≥8	≤0.5	to	≥8	1	6.7	0	0.0	14	93.3
GM	(0.5-16)	8	≥32	≤0.5	to	≥32	7	46.7	1	6.7	5	33.3
AMK	(2-64)	16	64	≤2	to	≥128	9	60.0	3	20.0	3	20.0
MINO	(0.5-16)	≥32	≥32	16	to	≥32	-	-	-	-	-	-
ST	(19/1-76/4)	≥152/8	≥152/8	≥152/8	to	≥152/8	-	-	-	-	-	-
CL	(0.5-16)	≤0.5	≤0.5	≤0.5	to	≤0.5	15	100.0	0	0.0	0	0.0

表7. アシネトバクター属の薬剤感受性(n=131)

薬剤名/MIC		MIC		Range		S		I		R		
薬剤	測定範囲	50	90			n	%	n	%	n	%	
PIPC	(2-64)	16	64	≤2	to	128≥	96	73.3	28	21.4	7	5.3
TAZ/PIPC	(4/2-4/64)	≤4/2	4/16	≤4/2	to	4/128≥	124	94.7	3	2.3	4	3.1
CAZ	(1-32)	4	8	≤1	to	64≥	123	93.9	5	3.8	3	2.3
CTRX	(0.5-16)	8	32≥	1	to	32≥	69	52.7	-	-	-	-
CFPM	(1-32)	2	8	≤1	to	64≥	122	93.1	2	1.5	7	5.3
IPM	(0.5-16)	≤0.5	≤0.5	≤0.5	to	32≥	129	98.5	0	0.0	2	1.5
MEPM	(0.5-16)	≤0.5	1	≤0.5	to	32≥	128	97.7	1	0.8	2	1.5
DRPM	(0.5-16)	≤0.5	1	≤0.5	to	32≥	128	97.7	1	0.8	2	1.5
AZT	(1-32)	32	64≥	4	to	64≥	-	-	-	-	-	-
LVFX	(1-8)	≤1	≤1	≤1	to	16≥	127	96.9	2	1.5	10	7.6
CPFV	(0.5-4)	≤0.5	1	≤0.5	to	8≥	123	93.9	3	2.3	15	11.5
GM	(0.5-16)	≤0.5	2	≤0.5	to	32≥	122	93.1	3	2.3	6	4.6
AMK	(2-64)	≤2	4	≤2	to	128≥	129	98.5	0	0.0	2	1.5
MINO	(0.5-16)	≤0.5	≤0.5	≤0.5	to	16	129	98.5	0	0.0	2	1.5
ST	(19/1-76/4)	≤19/1	≤19/1	≤19/1	to	152/8≥	127	96.9	-	-	4	3.1
CL	(0.5-16)	≤0.5	2	≤0.5	to	32≥	122	93.1	-	-	9	6.9

表4. ESBL産生菌の薬剤感受性(n=180)

薬剤名/MIC		MIC		Range		S		I		R		
薬剤	測定範囲	50	90		to	n	%	n	%	n	%	
PIPC	(2-64)	≥128	≥128	64	to	≥128	0	0	1	0.6	179	99.4
TAZ/PIPC	(4/2-4/64)	≤4/2	4/8	≤4/2	to	≥4/128	175	97.2	2	1.1	3	1.7
CAZ	(1-32)	4	32	≤1	to	≥64	116	64.4	20	11.1	44	24.4
CTRX	(0.5-16)	≥32	≥32	≤0.5	to	≥32	2	1.1	0	0.0	177	98.3
CFPM	(1-32)	32	≥64	≤1	to	≥64	16	8.9	40	22.2	124	68.9
IPM	(0.5-16)	≤0.5	≤0.5	≤0.5	to	4	169	93.9	8	4.4	3	1.7
MEPM	(0.5-16)	≤0.5	≤0.5	≤0.5	to	≤0.5	180	100.0	0	0.0	0	0.0
DRPM	(0.5-16)	≤0.5	≤0.5	≤0.5	to	≤0.5	180	100.0	0	0.0	0	0.0
AZT	(1-32)	8	≥64	≤1	to	≥64	51	28.3	23	12.8	90	50.0
LVFX	(1-8)	8	≥16	≤1	to	≥16	-	-	-	-	144	80.0
CPFEX	(0.5-4)	≥8	≥8	≤0.5	to	≥8	-	-	-	-	146	81.1
GM	(0.5-16)	1	≥32	≤0.5	to	≥32	111	61.7	3	1.7	66	36.7
AMK	(2-64)	≤2	8	≤2	to	≥128	175	97.2	2	1.1	3	1.7
MINO	(0.5-16)	2	≥32	≤0.5	to	≥32	133	73.9	18	10.0	29	16.1
ST	(19/1-76/4)	≥152/8	≥152/8	≤19/1	to	≥152/8	63	35.0	-	-	117	65.0
CL	(0.5-16)	≤0.5	≤0.5	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	-	-

表5. CREの薬剤感受性(n=95)

薬剤名/MIC		MIC		Range		S		I		R		
薬剤	測定範囲	50	90		to	n	%	n	%	n	%	
PIPC	(2-64)	4	≥128	≤2	to	≥128	66	69.5	9	9.5	20	21.1
TAZ/PIPC	(4/2-4/64)	4/4	≥4/128	≤4/2	to	≥4/128	74	77.9	10	10.5	11	11.6
CAZ	(1-32)	≤1	≥64	≤1	to	≥64	56	58.9	2	2.1	37	38.9
CTRX	(0.5-16)	≤0.5	≥32	≤0.5	to	≥32	57	60.0	3	3.2	28	29.5
CFPM	(1-32)	≤1	32	≤1	to	≥64	71	74.7	9	9.5	15	15.8
IPM	(0.5-16)	1	4	≤0.5	to	≥32	72	75.8	12	12.6	11	11.6
MEPM	(0.5-16)	≤0.5	4	≤0.5	to	≥32	71	74.7	10	10.5	14	14.7
DRPM	(0.5-16)	≤0.5	4	≤0.5	to	≥32	73	76.8	8	8.4	14	14.7
AZT	(1-32)	≤1	≥64	≤1	to	≥64	64	67.4	4	4.2	23	24.2
LVFX	(1-8)	≤1	2	≤1	to	≥16	-	-	-	-	17	17.9
CPFEX	(0.5-4)	≤0.5	2	≤0.5	to	≥8	-	-	-	-	20	21.1
GM	(0.5-16)	≤0.5	1	≤0.5	to	≥32	88	92.6	0	0.0	7	7.4
AMK	(2-64)	≤2	4	≤2	to	8	95	100.0	0	0.0	0	0.0
MINO	(0.5-16)	2	16	1	to	≥32	71	74.7	7	7.4	17	17.9
ST	(19/1-76/4)	≤19/1	≥152/8	≤19/1	to	≥152/8	76	80.0	-	-	3	3.2
CL	(0.5-16)	≤0.5	≥32	≤0.5	to	≥32	-	-	-	-	-	-
CMZ	(32)	≥64	≥64	≤32	to	≥64	-	-	-	-	90	94.7
LMOX	(4-32)	≤4	≥64	≤4	to	≥64	59	62.1	9	9.5	27	28.4

II. 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 29 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. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

研究分担者

三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 教授）

研究協力者

山岸 由佳（愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学 教授（特任））

末松 寛之（愛知医科大学病院 感染制御部 感染検査室技師長）

研究要旨

東海地方の成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度及び薬剤感受性を 2008.6-2009.4（Period 1）、2010.9-2011.3（Period 2）、2011.10-2012.3（Period 3）及び 2015.8-2016.1（Period 4）の 4 期にわけ、全 504 株について調査した。最も頻度が多かった 3 型は、PCV13 含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した。また、PCV13 非含有血清型である 11A、33F 及び 35B 型が有意に増加した。成人の非侵襲性肺炎球菌感染症由来株においても、ワクチン導入による血清型分布の変化が認められ、今後も薬剤感受性と併せて動向に注視していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

肺炎球菌は、肺炎、菌血症、髄膜炎、急性中耳炎の原因菌であり、特に小児と高齢者にとって重要な病原菌である。

国内では、2010 年 2 月に 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）が小児に導入

され、その後、2010 年 11 月には公費助成が開始、2013 年 4 月には 5 歳未満で定期接種ワクチンとなった。PCV7 は、90 種類以上ある肺炎球菌の血清型のうち 7 つをカバーしている（4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 型）。PCV7 の導入により、小児における侵襲性肺炎

球菌感染症の減少および肺炎球菌血清型分布の変化がみられた。また、血清型分布の変化は、小児の非侵襲性肺炎球菌由来株でも認められた。その後、2013年11月にPCV7は13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)に置き換わり、2014年6月から65歳以上の成人にもPCV13が使用可能となった。PCV13は、PCV7含有血清型に加え、1, 3, 5, 6A, 7F および 19A 型をカバーしている。さらに、23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)が2014年10月から65歳以上の成人を対象として定期接種が開始となった。ワクチンの普及とともに血清型分離頻度の動向が注目されている。

B. 研究方法

東海地方の成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度及び薬剤感受性を2008.6-2009.4 (Period 1), 2010.9-2011.3 (Period 2), 2011.10-2012.3 (Period 3) および 2015.8-2016.1 (Period 4) の4期にわけ、全504株について調査した。

C. 研究結果

PCV7 および PCV13 カバー率は、Period 1 の 38.6% および 60.5% から Period 4 の 6.6% および 31.1% へと有意に減少した (Figure 1)。これは、主に PCV7 含

有血清型である 19F, 6B および 14 型が大幅に減少したためと考えられた。最も頻度が多かった 3 型は、PCV13 含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した。また、PCV13 非含有血清型である 11A, 33F および 35B 型が有意に増加した。PCV7 含有血清型である 19F, 23F, 6B および 14 型の多くは、ペニシリン結合タンパク質 (PBP) 遺伝子変異およびマクロライド耐性遺伝子を保有しており、これらの血清型株はセフジニルおよびクラリスロマイシンに低感受性を示した。調査期間中、カルバペネムに対する感受性の低下が認められたが、その他の抗菌薬に対しては大きな変化はみられなかった (Table 1)。

D. 考察

PCV7 および PCV13 のカバー率が低下したのは、主に PCV7 含有血清型である 19F, 6B および 14 型が大幅に減少したためと考えられた。最も分離頻度が多かった 3 型が PCV13 含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した原因は不明であるが今後、基礎的な研究の課題の一つであると考ええる。一方で、PCV13 非含有血清型である 11A, 33F および 35B 型が有意に増加したことは理論上頷ける成績であるが、今後の継続的な動向調査が必須であると考えられる。さらに、PCV7

含有血清型である 19F, 23F, 6B および 14 型の多くが PBP 遺伝子変異およびマクロライド耐性遺伝子を保有していたことから、特定の血清型と薬剤感受性についての継続的な調査も必要であると考ええる。

E. 結論

成人の非侵襲性肺炎球菌感染症由来株においても、ワクチン導入による血清型分布の変化が認められ、今後も薬剤感受性と併せて動向に注視していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

【論文】

- 1) Asai N, Suematsu H, Hagihara M, Nishiyama N, Kato H, Sakanashi D, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. The etiology and bacteriology of healthcare-associated empyema are quite different from those of community-acquired empyema. J Infet Chemother 2017; 23 (10): 661-667
- 2) 田中知暁、野村伸彦、坂本純子、満山順一、山本善裕、太田浩敏、飛田征男、波多野正和、岩崎博道、八島繁子、大野智子、森田恵理、

山岸由佳、三鴨廣繁、柴田尚宏.
中部地方で分離された
Haemophilus influenzae の感受性
サーベイランス(2014~2015年).

Jpn J Antibiot 2017; 70: 97-117

【学会発表】

- 1) Itadani K, Wakatsuki T, Eto M, Kadota T, Nomura N, Mikamo H, Yamagishi Y, Yamamoto Y, Iwasaki H. Antibacterial activity of solithromycin (CEM-101/T-4288) and comparators against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, and *Haemophilus influenzae* isolated in Japan. ASM Microbe 2017, New Orleans, 2017.6.2.
- 2) Hagihara M, Nakai H, Kato H, Shibata Y, Sakanashi D, Suematsu H, Nishiyama N, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Prevalence and risk factors of community-onset infections caused by extended-spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing "*Escherichia coli*". ASM Microbe 2017, New Orleans, 2017.6.4.
- 3) Matsumoto A, Yamagishi Y, Suematsu H, Oka K, Takahashi M, Mikamo H. Molecular epidemiology and antimicrobial

- susceptibility of *Enterococcus faecium* clinical isolates in Japanese hospital. 0th ICC 2017, PS 128, Taiwan, 2017. 11. 24-27
- 4) Shiota A, Mikamo H. Clinical significance of regional multicenter surveillance on antimicrobial consumption and resistance in Japanese acute care hospitals. 30th ICC 2017, PS 284, Taiwan, 2017. 11. 24-27
- 5) Mikamo H, Yamagishi Y, Kusachi S,

Takesue Y. Antimicrobial Resistance for Anaerobic Bacteria in Japan. 30th International Congress of Chemotherapy and Infection (ICC) 2017, Symposium 11 Combating antimicrobial resistant pathogens, Taiwan, 2017. 11. 24-27

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

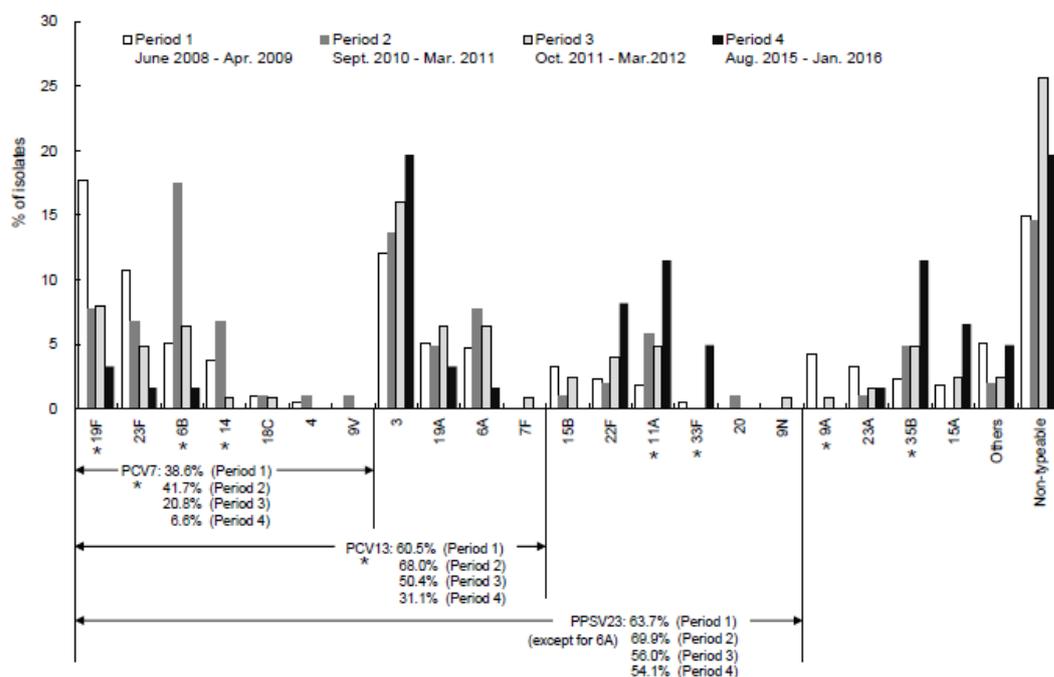


Figure 1. Serotype distribution of *S. pneumoniae* isolates from adult patients from 2008 to 2016. Asterisks represent a significant difference ($P < 0.05$). *P* values represent comparisons of the 4 periods. Others included serotype 6C, 9L, 16, 21, 28, 29, 31, 34, 40, and 46 isolates.

Table 1 Susceptibility to antimicrobial agents of *S. pneumoniae*

Agent	Period 1 June 2008-Apr. 2009 (n=215)			Period 2 Sept. 2010-Mar. 2011 (n=103)			Period 3 Oct. 2011-Mar. 2012 (n=125)			Period 4 Aug. 2015-Jan. 2016 (n=61)		
	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Susceptible ratio (%) ^a	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Susceptible ratio (%) ^a	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Susceptible ratio (%) ^a	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	Susceptible ratio (%) ^a
PCG	0.2	1.56	99.1 ^b	0.125	2	100 ^b	0.125	2	97.6 ^b	≤0.0625	2	95.1 ^b
AMPC	0.1	0.78	98.6 ^b	0.25	1	99.0 ^b	0.0625	1	100 ^b	0.0625	2	98.4 ^b
PIPC	0.39	3.13	NA	0.5	2	NA	0.25	2	NA	≤0.0625	4	NA
CVA/AMPC	0.1	0.78	99.1 ^b	0.25	1	99.0 ^b	0.0625	1	100 ^b	0.0625	2	98.4 ^b
TAZ/PIPC	NT	NT	NT	0.125	2	NA	0.125	2	NA	≤0.0625	4	NA
CFDN	0.78	3.13	47.0	1	4	42.7	0.5	4	50.4	0.5	4	55.7
CFPN	0.39	0.78	NA	0.5	1	NA	0.5	1	NA	0.5	1	NA
CDTR	0.2	0.39	NA	0.25	0.5	NA	0.25	0.5	NA	0.25	0.5	NA
CFTM	0.39	1.56	NA	0.5	1	NA	0.5	1	NA	0.5	1	NA
IPM	0.0125	0.2	89.8	0.0313	0.125	93.2	0.0078	0.125	95.2	≤0.0625	0.5	72.1
PAPM	0.00625	0.05	NA	0.0156	0.0625	NA	0.0156	0.125	NA	NT	NT	NT
MEPM	0.05	0.39	87.4	0.0625	0.25	91.3	0.0313	0.5	88.8	≤0.0625	0.5	75.4
CAM	1.56	>100	14.4	>64	>64	5.8	>64	>64	8.8	>64	>64	4.9
AZM	NT	NT	NT	>64	>64	5.8	>64	>64	8.8	>16	>16	4.9
LVFX	1.56	1.56	99.5	1	2	98.1	2	2	95.2	1	1	100
TFLX	0.2	0.39	NA	0.25	0.25	NA	0.25	0.5	NA	0.125	0.25	NA
GRNX	0.1	0.1	NA	0.0625	0.0625	NA	0.0625	0.125	NA	≤0.0625	≤0.0625	NA
PZFX	3.13	6.25	NA	2	2	NA	2	4	NA	2	4	NA
MINO	6.25	12.5	NA	8	16	NA	8	16	NA	NT	NT	NT

NT; Not tested, NA; Not available for the CLSI breakpoint, benzylpenicillin; PCG, amoxicillin; AMPC, piperacillin; PIPC, clavulanic acid-amoxicillin; CVA/AMPC, tazobactam-piperacillin; TAZ/PIPC, cefdinir; CFDN, cefcapene; CFPN, cefditoren; CDTR, ceftoram; CFTM, imipenem; IPM, panipenem; PAPM, meropenem; MEPM, clarithromycin; CAM, azithromycin; AZM, levofloxacin; LVFX, tosufloxacin; TFLX, garenoxacin; GRNX, pazufloxacin; PZFX, minocycline, MINO.

^a The susceptibility ratio was calculated according to the CLSI breakpoint.

^b At non-meningitis breakpoints.

II. 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 29 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 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、バンコマイシン耐性腸球菌、基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌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。平成 29 年度の調査研究により、感染対策地域連携加算を取得している医療施設において、日常的な微生物検査、耐性菌サーベイランス、感染制御チームの活動内容などの実態が明らかとなった。

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 β -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

一 (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。アンケート調査内容について、①微生物検査、②感染対策の実施内容、③積極的監視培養、④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、施設名(任意)、所在地(都道府県)、所有する病床数、所有する病床機能、感染防止対策加算の算定状況、日常的な微生物検査、隔離・接触予防策の開始・解除の決定者、隔離・接触予防策の開始と解除の基準、接触予防策が必要な病原体が確認された場合、個室、あるいは集団隔離の実施、薬剤耐性病原体の中で、日常検査で検出可能なもの検出された際の対応、接触予防策を開始する基準、接触予防策を解除する基準、培養陰性の確認回数と、培養検査を行う間隔、監視培養の実施、抗菌薬の使用などの全16項目のアンケートを作成した(資料1)。

(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

「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調査」を全国500の医療機関、おもに感染対策防止加算を取得している施設を対象に行った。268施設から回答を得た(回答率53.6%)。

268施設の内訳は、感染対策地域連携加算1施設が172施設、同2施設が76施設、いずれでもない施設が20施設であった。このうち、感染対策地域連携加算1施設172施設と同2施設76施設の計248施設のデータについて解析した。

病症別施設数は、一般病床有施設が244施設、療養病床有施設が69施設、精神科病床有施設54施設、感染症病床有施設47施設、結核病床有施設32施設であった。一般病床有施設は、いずれも50床以上の病床を有し、最大で1000床以上の病院も5施設認められた。その他の施設は、ほとんどが100床以内病床を有していた。

病院機能別では、高度急性期機能病院が47施設、急性期機能病院が206施設、回復期機能病院が103施設、慢性期機能病院が90施設であった。

①日常的な微生物検査、耐性菌サーベイランスについて

加算 1 施設では院内(72.7%)、加算 2 施設では外注(78.9%)で行われている率が高かった。カルバペネマーゼ検出については、加算 1 施設では 55.8%、加算 2 施設では 19.7%の施設で行われていた。耐性菌サーベイランスは、加算 1 施設では 100%、加算 2 施設では 77.6%の施設で行われていた。

②感染対策の実施内容について

MRSA、VRE、MDRP、MDRA については、80 から 90%の施設で積極的な隔離が行われていた。一方、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) の検出時は、70-75%程度の施設において隔離が行われていた。加算 1 施設でより隔離が行われている傾向にあった。

全体の約 70%の施設で、感染制御チームや感染症専門医が隔離や、隔離解除を決定して運用しており、70%以上の施設でマニュアルが整備されていた。50~60%の施設で、耐性菌検出時は、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接触予防策を講じられていた。予防策解除のための培養検査は、連続 3 回、1 週間に 1 回程度の検査で確認す

る施設が多く、加算 1 と加算 2 施設で大差はなかった。

③積極的監視培養について

監視培養については、アウトブレイクをきっかけに始める加算 1 施設 (61.6%)が多く、加算 2 施設(35.5%)では実施されないケースが半分に及んだ。

④抗菌薬の適正使用について

注射用抗菌薬は、届け出(94.4%)、あるいは許可制(23.4%)で使用する施設が多く、カルバペネム(81.0%)、抗 MRSA 薬(80.6%)の監視率が高かった。届出制や許可制を用いている施設は、加算 1 施設が加算 2 施設よりも多い傾向にあり、長期間の抗菌薬使用例において、介入のタイミングは 14 日間がもっとも多く、全体の 48.4%を占めた。

D. 考察

今回のアンケート調査より、加算 1 と加算 2 施設における感染対策の実態が判明した。より大規模な加算 1 施設では、加算 2 施設に比較して、院内で微生物検査を行い、耐性菌サーベイランス、耐性菌検出時の隔離対策などもより積極的に行われている傾向がみとめられた。全体の 70%近くの施設でマニュアルが整備され、専門家あるいはそれに準じたリーダーによる運用がな

されていることが判明したが、逆に約30%の施設では、整備の必要があることが判明した。監視培養の施行率も、加算1と加算2施設では隔たりがあり、地域連携をより発展させることが求められる現状では、加算2施設における対策強化が求められる。さらに、抗菌薬の適正使用についても、カルバペネム系薬や抗MRSA薬については、約80%の施設が感染制御チームの監視下にあるが、約20%近くはコントロールされていない現状にあることが判明した。介入（届出や許可制）の実態についても加算1施設と加算2施設での施行率に差があることも判明し、今後の更なる改善が求められる。

E. 結論

日本の感染対策地域連携加算を取得している医療施設における、日常的な微生物検査、耐性菌サーベイランスの実態、感染制御チームの活動内容などの感染対策の実態が明らかとなった。今後、更なる改善を目指した方策が求

められる。

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

- 1) 泉川 公一. 第60回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会西日本支部総会「シンポジウム1 “AMR 対策アクションプランが求める感染症診療における新展開”大学病院における課題と取り組み」2017年10月26日. 長崎.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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β-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。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

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**【アンケートへの参加について】**

1. 本アンケートへの参加について教えてください。

参加できる

参加できない（理由： _____ ） → 終了です。

【ご施設について】

2. ご施設名を教えてください（任意）。（ _____ ）

3. 所在地（都道府県）を教えてください。（ _____ ）

4. 所有する病床数をすべて教えてください。

一般病床（ _____ 床）、療養病床（ _____ 床）、精神病床（ _____ 床）

感染症病床（ _____ 床）、結核病床（ _____ 床）

5. 所有する病床機能についてあてはまるものすべてに○を付けて下さい。

高度急性期機能、 急性期機能、 回復期機能、 慢性期機能

6. 平成 28 年度の感染防止対策加算の算定状況についてあてはまるもの一つに○を付けて下さい。

感染防止対策加算 1 を算定している。

感染防止対策加算 2 を算定している。

いずれも算定していない。

【微生物検査について】

7. 日常的な微生物検査についてあてはまるものすべてに○を付けて下さい。

微生物検査は院内で実施している。

微生物検査は検査センターなどに外注している。

→その場合、重要な耐性菌検出の結果がリアルタイムに返却される（ はい ・ いいえ ）

（院内、外注を問わず）必要と判断された菌株に対して日常的にカルバペネマーゼの検出を行っている。→カルバペネマーゼの検出法を記載して下さい（ _____ ）

耐性菌のサーベイランス（集計など）を実施し、発生状況を把握している。

→その場合、対象菌（ _____ ）

【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 <u>検出可能なものに○</u> 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、 <u>隔離（カーテン隔離を含む）を必ず行うものには◎</u> を、 <u>考慮するものには○</u> を、 <u>隔離しないものには×</u> 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. <u>隔離・接触予防策の開始・解除の決定者</u> について <u>あてはまるもの一つ</u> に○を付けて下さい。		
<input type="checkbox"/> 感染対策チーム（感染制御チーム）が決定している。 <input type="checkbox"/> 感染制御部（感染症科を含む）が決定している。 <input type="checkbox"/> 主治医が決定している。 <input type="checkbox"/> その他（具体的に： _____）		
10. <u>隔離・接触予防策の開始と解除の基準</u> について、 <u>あてはまるもの一つ</u> に○を付けて下さい。		
<input type="checkbox"/> 院内で、マニュアル化された明確な基準がある。 <input type="checkbox"/> 基準はなく、感染対策チームが決定している。 <input type="checkbox"/> 基準はなく、主治医が判断している。→質問14へ		
11. <u>接触予防策を開始</u> する基準について、 <u>あてはまるものすべて</u> に○を付けて下さい。		
<input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 検体の種類を考慮する。 <input type="checkbox"/> 保菌量を考慮する。 <input type="checkbox"/> 周囲の環境汚染（飛沫を含む）のリスクを考慮する。 <input type="checkbox"/> 感染症を発症しているかを考慮する。 <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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。

II. 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 29 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 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

研究分担者

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、各施設の耐性菌検出の状況との関連性を含め解析を行った。

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し

た。

B. 研究方法

国内 5 施設（愛知医科大学附属病院(900 床)、国立国際医療研究センター病院(781 床)、長崎大学病院(861 床)、東北大学病院(1225 床)、富山大学附属病院(612 床))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に関してAUD (Antimicrobial Use density) およびDOT(Days of therapy)を指標として解析を行った。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。

また、耐性菌検出の状況においては2012年度から2016年度までの過去5年間の各施設における感受性結果を収集した。本研究においてはMICについては収集せず、各薬剤のブレイクポイントの情報のみ収集した。ブレイクポイントの基準に関しても各施設で使用している基準で算出した。

尚、研究結果・考察では施設名をA, B, C, D, Eと匿名化した。

(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

注射用抗菌薬使用総量においては、施設BおよびCが多く、施設Eが少なかった。カルバペネム系においては施設DがAUDは最も多かった。タ

ゾバクタム/ピペラシリン、第四セフェムにおいては施設BおよびCが多く、第三セフェムにおいては施設Bが多かった。ニューキノロン系、抗MRSA薬、抗真菌薬は施設Cが多かった。全般的に施設Eの使用量は少なかった。

耐性菌の検出状況であるが、緑膿菌に関しては施設B、大腸菌、ESBL産生菌、CREに関しては施設Cの検出率(数)が高かった。全般的に施設Eの検出率は低かった。MRSAに関しては、施設Aで高く、施設Dで低かった。(図1)

D. 考察

600床以上の大学病院相当の国内5施設での検討において、注射用抗菌薬使用量および耐性菌の検出状況に関する特徴が明らかになった。施設Dではカルバペネム系のAUDは高いものの、DOTが明らかに減少してきている。このことは投与期間または投与人数が減ってきていることを意味し、抗菌薬適正使用支援が上手く行われていると考えられる。黄色ブドウ菌におけるMRSAの割合が低いのも抗菌薬適正使用に加えて、感染制御に関しても十分な努力が行われていると推察される。施設Aは抗菌薬使用量としては多い傾向にはないが、MRSAの割合が高いのは、地域連携を含めた感染制御などの他の要

因を考える必要があると思われた。また、施設 E では耐性菌の分離率は低く、抗菌薬使用量総量は低いものの、カルバペネム系、タゾバクタム/ピペラシリン、ニューキノロン系の使用量が経年的に増えてきており今後注意が必要であると思われた。施設 B では抗菌薬使用量総量が多く、特にタゾバクタム/ピペラシリン、第三セフェム、第四セフェムの使用量が多いこともあり、緑膿菌の耐性化が進んでいる印象がある。同じく施設 C は抗菌薬使用量総量が多く、特にタゾバクタム/ピペラシリン、第四セフェム、ニューキノロン系、抗 MRSA 薬、抗真菌薬の使用量が多く、大腸菌の耐性化、ESBL 産生菌および CRE の検出が目立っている。総じて抗菌薬使用量が多い施設 (B, C) に耐性菌

の検出が多い傾向が認められた。

E. 結論

今回の検討では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ことを示唆する結果となった。今後も更なる詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

当該研究においては、なし。

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

図1. 抗菌薬使用量と耐性菌検出状況

AUD DOT	総量	SBT/ ABPC	TAZ/ PIPC	第一セ フェム	第三セ フェム	第四セ フェム	カルバ ペネム	キノロ ン	抗 MRSA 薬	抗真菌 薬
多い	B,C	B	B,C	C,E	B	B,C	D(AUD)	C	C	C
少ない	E	A,D	E	B	E	E	D(DOT)		E	E

耐性菌	緑膿菌 (IPM)	緑膿菌 (AMK)	緑膿菌 (CPFX)	E.coli (ESBL)	E.coli (LVFX)	ESBL 全体	CRE	MRSA
多い	B	B	B	C	C	C	C	A
少ない	E			B	B	E	E	D

II. 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 29 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 5. 耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

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）

研究協力者

松井 珠乃（国立感染症研究所感染症疫学センター 第一室長）

山岸 拓也（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）

島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）

川上 千晶（国立感染症研究所・感染症疫学センター 非常勤研究員）

研究要旨

法律上の届け出義務がある感染症発生動向調査 NESID と任意参加の厚生労働省院内感染対策サーベイランス JANIS に関し、2015 年の VRE 報告と検出を例に公衆衛生対応への活用法を整理した。

疾病負荷は NESID（2015 年 VRE 感染症患者 65 例）では感染症とは考えにくい便検体からの検出が 6 例（9%）とデータの妥当性に課題があり、JANIS 全入院患者部門（同 9 例）は報告数が少なく代表性に課題があると考えられた。JANIS 検査部門（2015 年 VRE 分離患者数 465 例、30 日重複処理）は保菌やスクリーニング検体からの検出を含んでおり単純には疾病負荷を見られないが、無菌検体からの菌検出は一つの疾病負荷の指標となる。病床規模で見ると、200 床未満の医療機関からの参加が始まったばかりの JANIS 両部門では殆ど VRE が検出されておらず、NESID で情報がより捕捉されていた。NESID と JANIS 検査部門の VRE 検出状況には都道府県間で差が認められた。医療機関から保健所へのアウトブレイク報告数は利用できるサーベイランスデータは存在しなかった。遺伝子情報は NESID で確認が可能であったが、Van 遺伝子は 21 例（32%）でのみ報告されていた。

NESID と JANIS は目的が異なっており、それに応じた制約があるため、公衆衛生対応に活用できる単一のサーベイランスはなく、目的に応じ両者を利用していく必要がある。

A. 研究目的

近年の国際的な薬剤耐性菌の広がりへの懸念から、世界保健機関は2015年に各国に薬剤耐性への対策を進めるためのGlobal action plan on antimicrobial resistanceを公表した。それに応じ本邦でも2016年に薬剤耐性（AMR）対策アクションプランを策定し、2020年までに達成する目標を定めた。これらの目標の多くは薬剤耐性菌分離率を指標としており、適切に評価するためには、国レベルでの薬剤耐性菌サーベイランスの妥当性担保が重要な課題である。

日本には、薬剤耐性菌の検出状況のサーベイランスとして、2つの国レベルのサーベイランスが存在する。一つは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下、感染症法）の下、感染症発生動向調査（National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease: NESID）の一環として5類全数（バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌VRSA、バンコマイシン耐性腸球菌VRE、薬剤耐性アシネトバクター感染症MDRA、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症CRE）または定点把握疾患（ペニシリン耐性

肺炎球菌感染症PRSP、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症MRSA、薬剤耐性緑膿菌感染症MDRP）として行われているものと、統計法の下で厚生労働省院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS）で行われているものである。JANISは自発的な参加による5部門に分かれたサーベイランスであり、そのうち検査部門が薬剤耐性菌検出状況を扱い、全入院患者部門が入院患者におけるVRE感染症発症患者状況を扱っている。

NESIDとJANISは、異なる目的と集計・解析方法で独立して行われているサーベイランスである。今後、薬剤耐性アクションプランの指標など様々な状況で両サーベイランスの結果を適切に利用することが重要である。そこで、NESIDで一定数の報告があるVREを例にとり、NESID及びJANISの公衆衛生対応への活用法を整理し、今後の方向性を検討した。

B. 研究方法

2015年の両サーベイランスのVREに関するデータを用い、公衆衛生対応に活用できると考えられたVRE感染症の疾病負荷（VRE症例数、VRE感染症によ

る入院患者数、VRE感染症での死亡患者数)、VRE検出状況の地理的分布、保健行政によるVREアウトブレイクの探知、耐性遺伝子の分布に関して評価した。NESIDについては2014年12月29日から2016年1月3日まで(第1週から第53週)に診断された症例について集計された情報を用いた。JANIS検査部門については、2015年公開情報年報を用いた。NESIDは、法律に基づき集められた個人情報を含む情報であるが、本研究では個人情報を含むデータを扱っていない。また、JANISは公開されている情報を用いた。なお、解析は国立感染症研究所内でのみ行われた。

C. 研究結果

1. VRE 感染症の疾病負荷

VRE 感染症症例数は NESID 年報でのみ把握でき、2015 年は 65 例であった。ただし、NESID 報告例に保菌と思われる便検体での検出例症例が 9%含まれていた(図 1)。また、VRE 入院患者数は JANIS 全入院患者部門でのみ把握でき、2015 年は 9 例であった。VRE 感染症による死亡患者数は NESID でのみ把握できる情報であり、2015 年は 6 例であった。JANIS 検査部門では VRE 患者が 465 人(30 日重複処理)であったが、感染症発症例かどうかは不明であっ

た。また、JANIS 検査部門ではスクリーニングと臨床検体との区別が出来ず、465 人の中にスクリーニングによる検出者が含まれている可能性がある。

NESID は感染症法に基づき、診断した全医師に届出を求めているのに対し、JANIS では部門毎に医療機関が任意に参加している。2015 年は JANIS 検査部門には 1,435 医療機関が参加しており、同年より 200 床未満の医療機関も参加するようになった。国内 200 床以上の医療機関 2,644 のうち 1,174 が参加しており(45%)、都道府県毎にみると参加割合は 26-68%(中央値 46%)であった。一方、国内 200 床未満の医療機関 5,836 のうち 258 のみが参加しており(4%)、都道府県毎にみると参加割合は 0-13%(中央値 4%)であった。病床規模別の医療機関数で見た場合、NESID における VRE 症例報告医療機関数は 200 床以上が 26 であり、200 床未満が 13 であった。また JANIS 検査部門における VRE 検出医療機関数は、200 床以上が 101 であり、200 床未満が 2 であった。

2. VRE の地理的分布

NESID における VRE 症例報告医療機関と JANIS 検査部門での VRE 検出状況には都道府県間で差が認められた(図 2)。また、NESID、JANIS 検査部門い

れにも報告やVRE検出が共に無しの都道府県も認められた。NESIDで報告があった都道府県は19、JANIS検査部門でVREが検出されていたのは32であり、両方で報告・検出を認めていたのは2、両方で報告・検出を認めていなかったのは13であった。

なお、NESIDと同じく感染症発症患者を扱っているJANIS全入院患者部門は報告数が少なく（7府県のみ：福島県、千葉県、神奈川県、大阪府、兵庫県、鹿児島県、沖縄県）、地理的分布の評価が困難であった。

3. 保健行政によるアウトブレイクの探知

医療機関におけるVREアウトブレイクは、保菌を含めて1例目の発生から4週間以内に同一病棟において新規で10例以上の集積があった場合、または当該院内感染事例との因果関係が否定できない死亡例が出た場合には当該医療機関から管轄保健所に連絡を入れる旨厚生労働省課長通知で伝えられている¹。医療機関から保健所へのアウトブレイク報告数は利用できる形でのデータは存在しなかった。

4. 耐性遺伝子（*van* 遺伝子）の分布

NESIDでの*Van*遺伝子は21例で報告されていた（32%）。その内訳は*VanA*

が5例（24%）、*VanB*が11例（52%）、*VanC*が5例（24%）であった。

D. 考察

本研究は国内の2つの国レベルの薬剤耐性菌に関するサーベイランスであるNESIDとJANIS（検査部門、入院患者部門）に関し、VREを例にとり評価した研究である。

疾病負荷に関しては様々な指標があるが、ここではVRE感染症発症患者、VRE感染症による入院患者、VRE感染症による死亡を取りあげた。NESIDは全国の医師が届出義務を持つサーベイランスであるが、報告には感染症とは考えにくい報告が少なからず認められ、妥当性に問題があると考えられた。JANIS全入院患者部門はVRE感染症による入院患者を把握することを目的としているが、報告数が少なく適切な把握はできておらず、運用上の医療機関の報告の負荷を考えると、今後継続すべきかの意義を問い直す必要があると考えられた。JANIS検査部門では、無菌検体（血液・髄液、など）からのVRE分離患者のデータが侵襲性感染症（菌血症、敗血症、髄膜炎）という一つの疾病負荷の指標となりうると考えられた。特にJANIS検査部門は参加医療機関が増えてきており、代表性の改善が期待される。また、JANISでは2015年から200床未満の医療機

関のサーベイランスが開始されたがまだ参加医療機関が多くない。今後参加医療機関が増えてくることが予想されるが、それまでは200床未満の医療機関でのVRE検出状況はNESIDでVRE感染症発症患者数を利用していく必要があると考えられた。

VRE検出状況の地理的分布に関しては、両サーベイランスで届出・検出状況に差が認められた。NESIDは感染症発症患者、JANIS検査部門は保菌を含む菌分離患者をみているため、そもそもの対象が異なっているが、どちらも実際に報告・検出がないのか、報告・検出が探知されていないだけなのか不明であった。JANIS検査部門では、保菌の広がりが見られるという点でより耐性菌の広がりをとらえていると考えられるが、一方でスクリーニングと臨床検体との区別が困難であり、検出状況を過大評価してしまう可能性がある。

耐性菌アウトブレイク事例の探知に関しては、医療機関から保健所への報告が厚生労働省からの通知で伝えられているものの、薬剤耐性菌の検出が各医療機関での検体採取ポリシーに依存しており、十分アウトブレイク探知ができていないか不明である。現状では、保健行政がアウトブレイクを迅速に探知する仕組みが乏しいと考えられる。今後、イベントベースサー

ベイランス（Event-based surveillance: EBS）を含め、耐性菌アウトブレイクを迅速に探知し、医療機関と共に対策を評価していく仕組み作りが重要である。

耐性菌の遺伝子情報はNESIDの備考欄への入力約半数でしか認められなかった。2017年3月の厚生労働省課長通知²でVREが1例でも検出された場合、耐性遺伝子の検査を行うように医療機関と保健所に伝えられた。JANISでは耐性遺伝子の情報が得られないため、今後NESIDまたはそれに紐づけされた病原体サーベイランスとして情報を集約、解析、還元していくことが重要である。

E. 結論

NESIDとJANISは目的が異なっており、それに応じた制約があるため、公衆衛生対応に活用できる単一のサーベイランスはなく、目的に応じ両者を利用していく必要がある。疾病負荷はNESIDでは感染症発症患者についてみることができるが、感染症との臨床診断が定かでない可能性があり医療従事者への届出周知が必要である。JANIS全入院患者部門は疾病負荷を見るサーベイランスであるが、代表性が乏しい。JANIS検査部門で無菌検体からの検出を見ていくことは疾病負荷を見

ていく1つの方法である。アウトブレイク探知にはEBSを含めた別の仕組みが必要である。

平成 29 年度 該当なし

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

参考文献

1. 平成 26 年 12 月 19 日厚生労働省医政局地域医療計画課長通知 医療機関における院内感染対策について（医政地発 1219 第 1 号）
2. 平成 29 年 3 月 28 日厚生労働省健康局結核感染症課長通知 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等に係る試験検査の実施について（健感発 0328 第 4 号）

H. 知的財産権の出願・登録状況

表 1 感染症発生動向調査と厚生労働省院内感染対策サーベイランスの概要

	NESID:感染症発生動向調査事業 National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases	JANIS: 院内感染対策サーベイランス Japan Nosocomial Infections Surveillance	
		検査部門	全入院患者部門
対象	感染症法に基づいて感染症症例を報告（報告義務あり）	任意の参加医療機関で行われた入院患者の細菌検査データを収集 →保菌者の検出状況が確認できる	任意の参加医療機関で行われた入院患者の感染症症例のデータを収集
概要	診断医が症例発生毎に報告用紙に記入し保健所に届出	医療機関が検査部のデータを抽出し毎月JANIS事務局に送信	医療機関の担当者が入院患者について報告用紙に記入し毎月JANIS事務局に送信
保健行政による探知	保健行政が感染症症例を把握できる	保健行政は個々の医療機関の情報を把握することができない	保健行政は個々の医療機関の情報を把握することができない

表 2 感染症発生動向調査と厚生労働省院内感染対策サーベイランスの評価

	NESID	JANIS検査部門	JANIS全入院患者部門
感度	<ul style="list-style-type: none"> 臨床医の報告義務の認識に依存する 死亡の転帰は報告時点のものに限られる→死亡例についての感度は低い 	<ul style="list-style-type: none"> 参加医療機関の検体提出率に依存する Active Case findingを始めた施設では感度が高くなる 公開情報からは外来患者の状況を確認できない 	<ul style="list-style-type: none"> 参加, 提出医療機関が少なく感度は低い
データの質	<ul style="list-style-type: none"> 保菌と考えられる(VREにおける便検体, “腸炎”)報告がある 	<ul style="list-style-type: none"> 検査室からのデータを抽出しておりデータの質はよい 	<ul style="list-style-type: none"> 保菌と考えられる(VREにおける便検体, “腸炎”)症例がある
代表性	<ul style="list-style-type: none"> 地域により報告数の差があり, 代表性が異なる可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> 都道府県毎の参加割合が異なり, 代表性が異なる可能性がある 	<ul style="list-style-type: none"> 提出数が少なく, 代表性を担保できない

図 1 感染症発生動向調査における VRE 症例の検出検体、2015 年

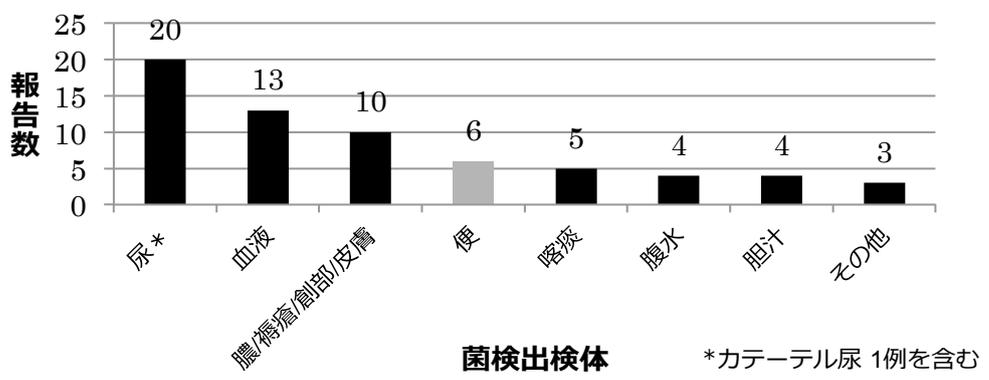
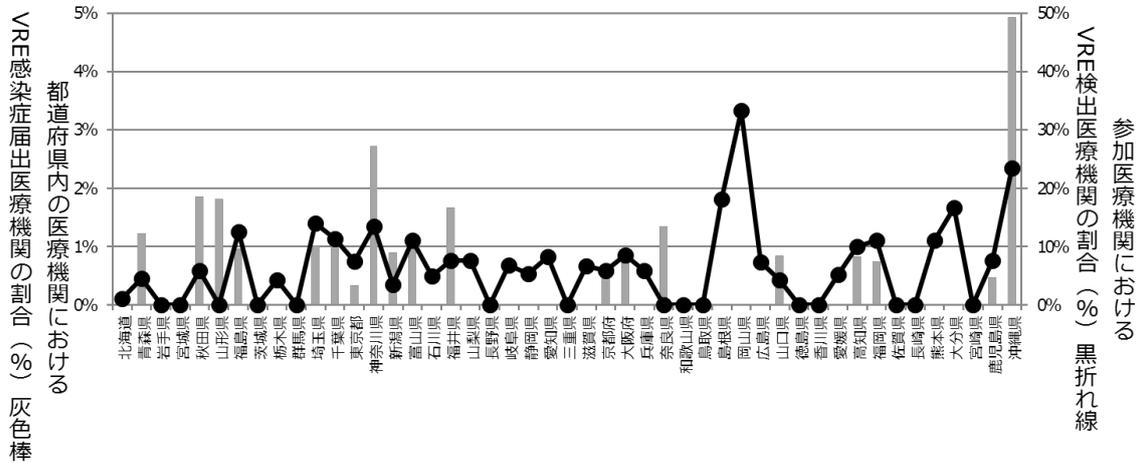


図 2 都道府県別 NESID による VRE 症例届け出医療機関の割合と JANIS 検査部門 VRE 検出医療機関の割合、2015 年

NESID

JANIS検査



II. 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 29 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 6. 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・センター長）

具芳明（国立国際医療研究センター病院・AMR 臨床リファレンスセンター）

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。日本では国民全体を対象にした 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、AMR に関する国民の知識を評価・分析した。

全参加者（N = 3390）のうち約半数が、過去 12 ヶ月以内に抗菌薬を使用していた。全参加者の 11.7%が抗生物質を自分で保有しており、このうち 23.6%が自己判断でこれを使用していた。参加者の約 10%が医師から抗生物質を要求しており、参加者の約 30%は風邪を引いたときに抗生物質を処方した医師が優れた医師であると回答していた。参加者の一般的な情報源はテレビのニュースや新聞であり、過去 1 年間で参加者の 40%以上がこれらの情報源から情報を得ていた。しかし、参加者の約 80%は、抗生物質がウイルスを殺すことができず抗生物質が風邪やインフルエンザに対して効果がないことを知らなかった。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。特にこの研究結果を欧州で先行して行われている意識調査と比較し、欧州と日本での市民の意識の違いを検討した。

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

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。日本の2015年の国勢調査結果では、全人口における大学卒業者は19.9%であり、本調査の結果よりも低い結果であった。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. 抗生物質の使用

アンケートの最初の部分は、回答者の抗生物質使用に関する話題をカバーしていた。参加者は、過去12ヶ月のうち錠剤、粉末またはシロップなどの抗生物質を経口的に摂取したかどうかを尋ねられた。参加者の約半数(46.2%)が抗生物質を服用していると答えた。女性、25-39歳のグループ、または大都市に住む参加者は、抗生物質を摂取した者の割合が他の層よりも高かった。高学歴の参加者は他の層の者よりもより抗生物質を服用する傾向があった。

抗生物質を処方された理由は、インフルエンザ(11.6%)、発熱(10.7%)、鼻咽頭炎(9.5%)、咳(9.0%)の順であった。性別、年齢、都市サイズの各カテゴリーでは回答に有意差はなかった。

医師の処方箋で処方を受けていたのは83.5%(病院、84.0%、診療所、9.5%)であり、店頭で市販されている薬剤を購入したと回答した者は3.4%であり、参加者の1.9%は自分で保存していた残薬を服用したと回答した。

参加者の11.7%が自宅などでの抗生物質の取り置きを行った経験があった。参加者の4人に1人(23.6%)は自己判断で抗生物質を止めるか量

を調節した経験があった。女性、および25-39歳のグループは、薬物自体を取り置きまたは調整した経験があると回答した者の占める割合が高かった。抗生物質の取り置きに関しては、学生や主婦がより残薬を保管した経験があると傾倒する傾向があり、また首都圏や地方に住む参加者に同様の傾向があった。抗生物質の自己調整に関しては、地方に住む参加者の27.6%が自己判断で抗生物質を止めるか量を調節した経験があると回答した。

3. 抗生物質およびAMRに関する知識 2-A 抗生物質についての知識

参加者は、抗生物質がウイルスをに対して有効かどうかを尋ねられた。抗生物質がウイルスには無効であると正しく回答した者は、参加者の21.9%であった。男性、高齢者、または高等教育を受けた参加者により適切な回答を行う傾向があった。

第二に、抗生物質が風邪やインフルエンザに効果があるかどうか参加者に尋ねられた。参加者の4分の1(24.6%)のみが、これらの病気の患者に抗生物質が有効ではないという正しく回答した。男性および都市部の参加者はより正解を選ぶ傾向があり、20~24歳のグループは他の層と比較しより不正解を選択する傾向にあった。

3番目に、参加者は、抗生物質の不必要な使用によって効果がなくなるかどうかを問われた。参加者の3分の2以上(67.5%)が、抗生物質の不適切な使用がその有効性を低下させるという正解を選んだ。男性で、高等教育を受けている層、高齢者、および都市に住んでいる参加者は、適切な回答を選ぶ傾向があった。

さらに、参加者は、抗生物質を服用することでしばしば下痢などの副作用が起こることが真実か偽であるかを尋ねられた。参加者のうち38.8%が正しく回答した。男性および20歳から24歳の若年層のグループはより不正解を選択する傾向にあり、学歴が高い者、都市部/中規模都市に住む参加者がより正解を選ぶ傾向にあった。

2-B. AMR についての知識

回答者は、薬剤耐性(Antimicrobial Resistance: AMR)という言葉聞いたことがあるかどうかを問われた。10人中4人(41.6%)が聞いたことがあると回答した。高齢者、および高学歴の参加者は、他の層と比較してより「聞いたことがある」と答える傾向があった。学生や都市部に住む参加者も同様の傾向にあった。

次に、参加者に対して、AMRとはヒトにおいて抗生物質にする免疫が出来ることを意味するのかどうか、そしてAMRとは細菌が抗生物質によって殺

されるのを避けることが出来るようになることを意味するかの2つの質問が尋ねられた。前者の質問に正解したのは参加者のうちわずか9.8%であった。また後者の質問に正解したのは参加者の43.3%であった。各質問の中で、男性及び高学歴の参加者は、正解を選ぶ頻度が高かった。高齢の参加者は、後者の質問に対する正解を選ぶ傾向があった。AMRが起こる理由としては、抗菌剤の過度の使用(46.5%)、抗生物質治療の不必要な使用(36.8%)、抗生物質治療の未完遂(14.2%)、不十分な手洗いやAMRのサーベイランスの不測(6.1%)などの回答がなされた。性別および年齢の各カテゴリに関して回答の内容に有意差はなかった。より高学歴者と、現役の学生は各カテゴリの他の参加者よりも正しい答えを選択する頻度が高かった。都市部の参加者は正答率が高かった。都市部の参加者は同様の傾向にあった(過度の使用49.4%、不必要な使用、39.9%、コースを修了しなかった、16.8%。)

3. 日本における抗生物質情報

アンケートの第3部は日本の抗生物質に関する情報であった。まず、過去12ヶ月間に、抗生物質の不必要な使用についての情報(例えば、風邪やインフルエンザの場合に抗生物質を服用

しないというメッセージなど)を得たかどうかを聞いた。参加者の半分以上(57.5%)が、そのような情報を受け取る機会がなかったと回答した。女性、もしくは55歳から69歳のグループは、情報を受け取った頻度が高かった。高学歴者や都市部に居住する参加者は、この情報をすでに知っている傾向があった。

最も信頼性の高い情報源としては、医師73.5%、薬剤師41.6%、病院21.4%、健康関連インターネットサイト17.1%と回答がなされた。また、情報源としては新聞やテレビのニュース(25.7%)、医師(19.1%)、家族や友人(11.6%)、インターネット(11.1%)、薬剤師(5.9%)などが挙げられた。20~39歳の若い年齢層は、高齢者よりも家族や友人から情報を得ている頻度が高かった(20~24歳、22.5%; 55-69歳、7.5%)。55歳以上の参加者は、インターネット、7.7%)と比較し、テレビ番組や新聞(32.0%)で情報を受け取る頻度が高かった。

さらに、情報を受け取ったとを報告した参加者は、情報を受け取った後、彼らの抗生物質に関する認識が変わったかどうかを尋ねられた。抗生物質に関する意見が変わったと報告したのは58.9%においであった。抗生物質が必要と思った状況で医師に相談すると回答したのは参加者の半数以下

(44.5%)であった。約3分の1(32.2%)が、今後抗生物質を自己判断では飲まないと報告した。また、29.2%は、今後医師の処方箋なしでは抗生物質を飲まないと回答した。

4. 行動と認識に関する医学的インタビュー

アンケートの最後の部分は、抗生物質処方に関する参加者の行動および認識を扱った、医師に対して抗生物質を処方するよう依頼したことがあるのは参加者の10.2%であった。主婦や学生は抗生物質を求めると回答した割合は低く、逆に都市部住む参加者は抗生物質を医師に求める傾向があった。

次に、自分が感冒で受診した際に抗生物質を処方してくれる医師がよい医師と感じるかを問うたところ、処方する医師がよい医師であると回答したのは30.2%であった。男性、20歳から24歳までの最年少のグループ、高等教育を受けているの参加者は、この考えに同意しない傾向があった。

最後に、参加者に、抗菌薬の有効性を保つためには全ての者が役割を果たす必要があるかと問うたところ、完全に同意した者は50.4%、どちらかと言えば同意すると答えたものが31.5%であった。

D. 考察

2015年5月、世界保健機関総会は、AMRに関するグローバルアクションプランを支持し、すべての加盟国に2年以内に関連する国家行動計画を策定するよう促した。日本の薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランは2016年4月5日の閣僚会議で承認された。この行動計画の6つの領域に設定された目標の1つは、AMRの知識と理解に関する一般の意識と教育を促進することである。本調査は日本人の抗菌薬とAMRに関する知見と知見を評価するために実施された。

参加者の67.5%は、抗生物質が適切に使用されていないと将来的には機能しないことを知っていたが、抗生物質が有効な微生物を正しく知っていたのは参加者の約20%のみであった。欧州連合 (European Union:EU) では、43%の市民が抗生物質がウイルスに無効であると答えることができた。また、抗菌薬による副作用の理解をしていた者の割合は日本38.8%EU 66%と日本の参加者のほうが低かった。さらに、本邦の参加者の3.4%が「処方箋なしの薬 (OTC 製品)」として抗生物質を入手したと報告している。しかし実際には本邦では抗生物質は医師の書いた処方箋無しには得ることは出来ない。抗生物質の知識に関する質問に

ついては、3390人のうちの240人 (7.1%) が4つの質問すべてに正しく回答し、663人 (19.6%) は2つを超える質問で正しく答えた。正解の平均数は、4つの質問のうち本邦では1.5問であり、EUの2016年の平均回答数2.5問より低かった。この結果により、本邦では抗生物質に対する知識の普及が強く求められていることがわかった。

AMRに関する知識について、AMRという言葉を知ったことがあるのは10人のうち4人だけであった。抗菌薬に関する知識の4つの正解をすべて提供した240人の参加者においてさえ、AMRという用語について聞いたことがあるのは176人 (73.3%) であった。合計で、AMRに関する2つ以上の質問を含む6つの質問に対してすべて正解したのは参加者のわずか1.6%であった。したがって、AMRに関する知識を有している国民の数は本邦では極めて少ないことがわかった。

本調査では、参加者の10.2%が医師に抗生物質処方処方するように依頼したことがあり、参加者の30.2% (1023名) は感冒を罹患したときに抗生物質を処方する医師がよい医師であると答えた。このように回答した1023人のうち877人 (85.7%) が風邪やインフルエンザに対して抗生物質は効果的であると答えていた。感冒を

罹患したときに抗生物質を処方する医師がよい医師であると回答した参加者は、抗生物質が感冒に効果的であると信じている可能性がある。よって医療専門家は一般の人々に対して正しい知識を教育する必要がある。

参加者の約 10%が残薬を自宅に取り置きしていると報告した。実際に、過去1年に抗生物質を服用したと回答した者のうち30人(1.9%)が取り置きしている抗生物質を自己判断で内服したと報告した。参加者のうち23.6%が抗菌剤を自己判断で中止していたが、これは問題のある行動であり、より大きなAMRの発生リスクを引き起こす可能性がある。今回のアンケート調査では、AMRの原因のなかで参加者によって回答されたもののうち最も頻度が高かったのは抗生物質の過剰な使用であった。医療従事者は、治療中の抗生物質の不適切な使用および自己中断が不適切であることを一般の方々に教育していく必要がある。

AMRの発生を防止するためには、適切な知識を一般の方に伝える必要がある。この調査の参加者の約80%は、抗生物質が次世代に有効であることを担保するために全員が役割を果たすべきという意見に同意した。さらに、情報を受け取った参加者の約60%が抗菌剤についての意見が変わったと

報告していた。このような情報は、医師よりむしろ新聞やテレビのニュースから得られていた。AMRの教育に関してメディアは重要な役割を果たしている。このような知識をインターネットから得たのはわずか11.1%であり、もしくは家族や友人から教えられたと回答したのはわずか10%であった。この結果は、メディアキャンペーンの重要性を示すのみならず、医療従事者による一般の方々の直接の教育啓発が重要であることを示している。

本研究にはいくつかの制限がある。これはオンライン調査であり、我々は欧州で行われた対面調査であるEurobarometer 445とこの調査を比較した。本研究はインターネット調査であり対面調査ではないため、データの質が低い可能性がある。実際本研究では、質問の回答の中で、「分からない」と回答した者の割合は、ユーロバロメータ445よりも高かった。さらに、参加者の大半(85.5%)はほぼ毎日インターネットを利用していた。本研究では、参加者を各都道府県の性別・年齢分布を持つ全国人口を参考に選定している。2016年の国勢調査に寄れば、インターネットを利用している日本の世帯の割合は84.1%であり、このうち週に少なくとも1回は利用している世帯が90%であった。

日本では、2016年の薬剤耐性(AMR)

対策アクションプランに基づき、政府と医療専門家が共に AMR 対策に取り組み、教育資材を作り出している。この調査では、AMR 対策を進める上で国民の意識や行動の中に潜む障壁を明らかにした。抗菌薬の適正使用の推進のためには、一般の人々に対するより効果的な教育啓発が必要である。

E. 結論

我々は日本において抗生物質と AMR に対する知識、意識、行動に関する全国調査を実施した。抗生物質と AMR に関する正確な知識を持っている者は極めて少なかった。さらに、一部の参加者が自己判断で抗生物質を中止または量を調整するだけでなく、自宅に抗生物質を取り置き、これを自ら服用するなどの不適切な行為が確認された。さらに、大多数は抗菌剤に関する情報を得る機会がなく、AMR という用語を知ってる者は参観者の半数以下であった。抗生物質や AMR についての知識はまだ十分に本邦では知られていないが、正しい知識を得たものの多くは今後考えを改めると報告している。日本の AMR 対策の推進

のためには、一般の人々の更なる教育啓発が必要である。

参考文献

- 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

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
 - 1) 鎌田一宏、徳田安春、具芳明、大曲 貴夫. 薬剤耐性に関する日本国民の知識と理解. 第 66 回日本感染症学会東日本地方会総会学術集会. 東京. 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

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
Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K.	In vitro activity of lascefloxacin against <i>Streptococcus pneumoniae</i> with mutations in the quinolone resistance-determining regions (QRDRs)	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	62 (4)	e01971-17	2018
Yamakawa H, Koasi K, Kawamoto Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K.	Performance evaluation of BD Phoenix™, an automated microbiology system, for the screening of IMP-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	Journal of Microbiological Methods	145	47-9	2018
Higashino M, Murata M, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Takeda K, Kaku N, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K.	High rate of multi-drug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control	Journal of Medical Microbiology	66	1476-82	2017
Asai N, Suematsu H, Hagihara M, Nishiyama N, Kato H, Sakanashi D, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H	The etiology and bacteriology of healthcare-associated empyema are quite different from those of community-acquired empyema	Journal of Infection and Chemotherapy	23 (10)	661-7	2017