

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 28 年度～30 年度 総合研究報告書

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 31 (2019) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告書

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 3

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）

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）

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）

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 51

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）

総合研究報告書

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ことを目的に、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分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析、④医療機関における抗菌薬の使用実態、⑤医療機関等における感染制御、⑥国民の薬剤耐性に関する意識、⑦薬剤耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価、⑧薬剤耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価を行った。研究成果については、医療機関および地域連携ネットワークならびに関連学会が、本研究成果を活用して薬剤耐性菌に対する感染対策マニュアルなどを作成する際に参考となる資料として、ホームページを作成して広く情報を提供した。

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）
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）
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）

研究協力者

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

賀来 敬仁 (長崎大学大学院・検査部・助教)

小佐井 康介 (長崎大学病院・検査部・助教)

森永 芳智 (長崎大学病院・医歯薬学総合研究科・講師)

研究 2. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

研究 3. 分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析

小泉 祐介 (愛知医科大学病院・感染症科・准教授)

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)

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))

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

賀来 敬仁 (長崎大学大学院・検査部・助教)

研究 5. 医療機関における感染制御に関する研究

河野 圭 (長崎大学病院・感染制御教育センター・助教)

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)

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

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)

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・情報・教育支援室長)

徳田 安春 (群星沖縄臨床研修センター・センター長)

研究 8. 薬剤耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

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)

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)

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)

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。加えて、行政機関を含め地域連携ネットワークを通じて医療関連感染対策を実施するための支援ツールを提案する。

B. 研究方法

マニュアルなどを作成するためには、我が国の現状を把握することと、国内外の疫学・感染対策・治療についての最新の知見を集約することが重要である。そのために、本研究では8つの研究を行った。また、これらの研究成果をまとめた総合研究報告書を感染制御レベルの向上につながる提言とし、研究班のホームページを通して情報を発信する体制を整備した。

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

愛知医科大学病院、国立国際医療研究センター病院、東北大学病院、富山大学附属病院、長崎大学病院において平成 28 年度に検出・同定された肺炎球菌、MRSA、ESBL 産生菌、CRE、2 系統以上耐性の多剤耐性緑膿菌（MDRP）、アシネトバクター属を収集した。なお、MRSA と ESBL は 3 ヶ月間、その他の菌については 8 ヶ月間収集した。それらの菌株について平成 29 年度にドライプレートで薬剤感受性試験を行った平成 30 年度に MRSA は real-time PCR 法（Kaku N, Yanagihara K, et al. J Infect Chemother 20: 350-5, 2014）で SCCmec typing および virulence gene の検出を行った。また、CRE については、全自動遺伝子検査システムを用いてカルバペネマーゼ遺伝子の保有について解析した。

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 504 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期にわけて調査した。

研究 3. 分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析

2009年1月～2016年12月に愛知医科大学病院で菌血症の原因菌として検出され、subspecies が同定可能であった *Acinetobacter* 属に関して診療録を元に各 subspecies 毎の臨床像の差異がないかを後方視的に検討した。菌種の再同定は塩基配列 (rpII-rpoB spacer, rpoB Zone 1) と OXA-51-PCR により行った。

研究 4. 医療機関における抗菌薬の使用実態に関する研究

愛知医科大学附属病院、国立国際医療研究センター病院、長崎大学病院、東北大学病院、富山大学附属病院の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に関してペニシリン系、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の AUD (Antimicrobial Use density) および DOT (Days of therapy) のデータを収集した。

また、抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の検出状況に関連があるかを検討す

るために、2012年度から2016年度までの5年間の各施設における薬剤耐性菌の割合についての情報を収集し、年度別に薬剤耐性菌と抗菌薬使用量 (AUD と DOT) の相関があるかについて、IBM SPSS Statistics V25 を用いて解析した。

研究 5. 医療機関における感染制御に関する研究

平成28年度に「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」として、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抗菌薬の適正使用など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。平成29年度に院内感染対策加算を取得している病院を中心に全国500施設へアンケートを送付し、その結果を集計した。また、平成30年度に平成29年度のアンケートに回答があった感染対策地域連携加算1および2の施設を対象として、「多剤耐性菌の伝播予防策の実施状況に関する追加アンケート」として①CRE と CPE の検査方法、②感染防止対策地域連携カンファランス、③抗菌薬適正使用支援チーム (AST) 活動についての追加アンケートを実施した。

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 29 (2017) 年 3 月 17 日～21 日に、インテージリサーチ社に登録されているモニターを対象に『抗生物質に関するアンケート』と評した全 24 問のアンケートを実施した。なお、モニターから医療関係者は除外し、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。

研究 7. 薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究

国内の薬剤耐性菌の疫学状況については、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感染症の疫学状況を調査した。また、海外のCRE, MDRAの疫学状況については、学術論文から地域的な多剤耐性菌の分布について調査した。

研究 8. 薬剤耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

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、「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」による感染症発生動向調査(National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease: NESID)の一環として5類全数または定点把握疾患として行われているものと、統計法による厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS) がある。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が、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と国内では報告数が少ないMDRAについてNESIDとJANISのデータを比較し、公衆衛生対応への活用法を整理した。

VREについては、2015年の両サーベイランスのデータを用い、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。

MDRAについては、NESIDにおけるMDRA感染症サーベイランス開始直後の2015年と、JANIS参加割合が増加した2017年のデータを用い、両サーベイランスに関して公衆衛生対応に活用できると考えられたMDRA感染症の疾病負荷（MDRA症例数、MDRA感染症による入院患者数、MDRA感染症での死亡患者数）、MDRA検出状況の地理的分布、保健行政によるMDRA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2015年に診断された症例（2014年12月29日から2016年1月3日まで、2015年第1疫学週から第53疫学週）と2017年に診断された症例（2017年1月2日から2017年12月31日まで、2017年第1疫学週から第52疫学週）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、2017年公開情報年報を用いた。

なお、解析は国立感染症研究所内で実施した。

（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）。

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、個人情報等は収集しないため、倫理面への配慮は必要ない。

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おらず、JANISは公開されている情報を用いた。個人が特定される情報は扱っていないため、倫理審査の対象外と考えられた。

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

1-1. 収集された菌株

期間中に収集され解析が可能であった菌株は肺炎球菌 176 株、MRSA343 株、ESBL 産生菌 180 株、CRE95 株、MDRP15 株、アシネトバクター属 131 株の合計 940 株であった。

1-2. 肺炎球菌

肺炎球菌は薬剤感受性に関係なく全ての菌株を収集し解析したが、髄液検体から検出された株はなかった。薬剤感受性試験では 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。

1-3. MRSA

MRSA では、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。薬剤感受性試験では抗 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、耐性の株はなかった。

SCCmec typing では、SCCmec IV が 192 株 (56.0%) で最も多く、II が 119 株 (34.7%) であった (図 1A)。5 施設中 4 施設で SCCmec IV の割合が最も高かった。SCCmec type 別の薬剤感受性の解析を行っ

た (図 2)。クリンダマイシン、ミノサイクリンでは SCCmec type IV および untypable での感性率が 80% 前後あったのに対して、II および III では感性率が 20% 前後と非常に低かった。Virulence genes の解析では、*pvI* は 4 株 (1.2%) のみであり (図 1B)、SCCmec IV での保有率も 1.6% と非常に低かった。

1-4. ESBL 産生菌

ESBL 産生菌 180 株では、99 株 (55.0%) が尿検体、22 株 (12.2%) が呼吸器検体、15 株 (8.3%) が血液から検出されていた。ESBL 産生菌の菌種としては、*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%)、*K. oxytoca* が 2 株 (1.1%) であった。

薬剤感受性試験の結果を表 1 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%) 認められたのに対して、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%)、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。

1-5. CRE

CRE95 株について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%)、*E. 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 2 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。

CRE の遺伝子解析では、95 株中 16 株 (16.8%) がカルバペネマーゼ遺伝子を保有している CPE であった。CPE16 株のうち、15 株が IMP-1、1 株が NDM および OXA-48 を保有していた。CRE に占める CPE の割合は、0%~87.5% と施設によって異なっていた (表 3)。CPE と non-CPE の比較を行ったところ (表 4)、検体の種類では、尿から検出した割合が CPE では 31.3% と non-CPE の 6.3% よりも有意に高かった ($p = 0.023$)。菌種では、*E. aerogenes* において CPE が 6.3% と non-CPE の 43.2% と比較して有意に低かった ($p = 0.002$)。また、*K. pneumoniae* において CPE が 50.0% と non-CPE の 3.2% と比較して有意に高かった ($p < 0.001$)。薬剤感受性の比較では、CMZ 以外のほとんどの薬剤で CPE のほうが non-CPE よりも薬剤耐性率が高かった (図 3)。

1-6. MDRP

MDRP については、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、MDRP6 株のうち 5 株が MBL 産生株であった。

1-7. アシネトバクター属

アシネトバクター属については、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。

研究 2. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

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 (図 4)。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。

研究 3. 分子生物学的手法で同定した *Acinetobacter* 菌血症症例の解析

検討対象となった症例は 35 例で、subspecies の内訳は、*A. baumannii* (Ab) 14 例、*A. nosocomialis* (An) 12 例、*A. ursingii* (Au) 6 例、*A. seifertii* (As) 3 例であった。Charlson Comorbidity Index (CCI) 平均は Ab 群 3.29、An 群 2.08、Au 群 3.50、As 群 3.00、Pitt bacteremia score (PBS) は Ab 群 1.50、An 群 2.67、Au 群 2.17、As 群 6.33 であった。As の PBS は Ab ($p=0.006$)、Au 群 ($p=0.038$)、An 群 ($p=0.06$) と比べて高かった。肺炎症例は、Ab 群のみに存在した。患者背景として Au 群に悪性腫瘍の頻度が多い傾向があった (Au 群 83% versus 非 Au 群 34%、

$p=0.064$)。薬剤感受性は各群に大きな差はなかった。

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

4-1. 抗菌薬使用量の推移

研究参加施設での 5 年間の抗菌薬使用量の推移を図 5 に示す。注射用抗菌薬全体では、抗菌薬使用量の指標である AUD は増加傾向であるが、抗菌薬投与日数の指標である DOT は横ばいであった。抗菌薬別では、スルバクタム・アンピシリン

(SBT/ABPC)、TAZ/PIPC、第一世代セフェムは AUD・DOT ともに増加傾向であった。第三世代セフェムおよび第四世代セフェムの AUD は増加傾向であったが、DOT は横ばいであった。カルバペネムの AUD は横ばいだが DOT は低下傾向であった。キノロン系抗菌薬については、AUD・DOT ともに低下傾向であった。

4-2. 薬剤耐性菌の割合の推移

抗菌薬の使用と薬剤耐性菌の相関を解析するために、研究参加施設における薬剤耐性菌の検出状況について情報を収集した (図 6)。緑膿菌における MDRP の割合および黄色ブドウ球菌における MRSA の割合については、5 年間で明らかな減少傾向を認めた。一方で大腸菌などの腸内細菌科細菌における ESBL 産生菌の

割合は明らかに増加していた。CRE については、5 年間で検出数が増加していた。

4-3. 抗菌薬の使用と薬剤耐性菌の関連

抗菌薬の使用と薬剤耐性菌の関連について統計学的検討を行った (表 5)。それぞれの薬剤耐性菌と相関する抗菌薬の使用に関しては、年度によって正の相関をする因子が異なっており、全体として抗菌薬使用量と特定の耐性菌の割合に相関関係は認められなかった。

研究 5. 医療機関における感染制御に関する研究

5-1. アンケート回答施設

平成 29 年度に実施した「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」では全国 500 の医療機関にアンケートを送付し、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 (64.2%)、同 2 施設が 76 施設 (28.4%)、いずれでもない施設が 20 施設 (7.5%) であった。このうち、加算 1 の施設 (172 施設) と加算 2 の施設 (76 施設) の計 248 施設のデータについて解析した。対象施設の規模等については表 6 に示す。

平成 30 年度の追加アンケートは平成 29 年度に回答があった加算 1 施設(107 施設)、加算 2 施設(56 施設)を対象に行い、103 施設から回答を得た(回答率 63.2%)。103 施設の内訳は、感染対策地域連携加算 1 施設が 72 施設、同 2 施設が 31 施設であった。

5-2. 微生物検査の現状

微生物検査については、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最も高かった(表 7)。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。耐性菌の検出が可能であるかについては、MRSA、VRE、MDRP では加算 1 と 2 の施設で大きな差はなかったが、多剤耐性アシネトバクター(MDRA)、ESBL 産生菌、CPE およびカルバペネマーゼ非産生 CRE については、加算 2 で検出できると回答した施設が少なかった。

平成 30 年度に CRE において CPE と non-CPE を区別して報告しているかについて追加アンケートを実施した。加算 1 施設では区別して報告している施設が全体の 54.2%であったのに

対し、加算 2 施設では 6 施設(19.4%)にとどまっていた(表 8)。加算 2 施設では CRE のみの報告が 41.9%、いずれも報告していない施設が 38.7%と施設間での差がみられた。CPE と non-CPE を区別して報告している施設の約半数が、カルバペネマーゼ産生の確認を mCIM 法にて行っていた。遺伝子検査を用いている施設は、全体で 10 施設あり、9 施設は加算 1 施設であった(表 9)。

5-3. 耐性菌に対する感染対策の実施状況

耐性菌に対する感染対策の実施状況を図 7 に示す。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、CPE、カルバペネマーゼ非産生 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。

5-4. 積極的監視培養

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始める施設が 61.6%と最も多かったのに対して、加算 2 施設では実施していない施設が 51.3%と最も多かった。

5-5. 感染防止対策地域連携カンファランス

平成 30 年度に追加アンケートを行った感染防止対策地域連携カンファランスについては、加算 1 施設が連携する加算 2 施設の数に 1 施設のみが最も多く、全体の 33%であった(図 8)。

感染防止対策地域連携カンファランスにて行われているサーベイランスについては、薬剤耐性菌(91.7%)、抗菌薬使用状況(83.3%)、手指衛生遵守率(73.6%)であったのに対して、手術部位感染症(SSI)のサーベイランスを行っている施設は 5.6%に留まった。加算 2 施設においても感染防止対策地域連携カンファランスにて行われているサーベイランスは薬剤耐性菌(83.9%)、抗菌薬使用状況(74.2%)、手指衛生遵守率(71.0%)であったが、手術部位感染症(SSI)のサーベイランスを行っている施設は 0%であった。

5-6. 抗菌薬の適正使用

抗菌薬の適正使用については、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。

平成 30 年度に追加アンケートを行った抗菌薬適正使用支援チーム(AST)活動については、加算 1 施設 72 施設のうち、AST 加算を取得している施設は 59 施設(81.9%)であった。AST 加算を取得していない 13 施設からは薬剤師不足、体制が整っていない、医師・薬剤師を専従にできない、加算点数が少ないなどの理由が挙げられた。AST 活動の専従職種については、看護師で申請している施設が 74.6%と圧倒的に多く、薬剤師で申請している 16.9%を大幅に上回った。一方で、93.2%の施設が専従職種としては薬剤師が最適であると回答しており、AST に従事する薬剤師不足が示唆された。

AST 活動における「特定の抗菌薬使用例」における対象抗菌薬は、抗 MRSA 薬(86.4%)、カルバペネム系薬(93.2%)が大多数を占めた。また、「特定の感染徴候のある患者」に該当する患者は、血液培養陽性患者(83.1%)と最も多く、次いで、無菌検体からの陽性患者(13.6%)が続いた。さらに、「特定の患者集団」に該当する患者として、最も多かったのは、好中球減少患者(13.6%)、14 日以上長期使用例

(10.2%)、ICU 入室患者 (10.2%) という結果となった。

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

6-1. アンケート回答者

対象モニターは 21,093 人で、そのうち有効回答があったのは 3,390 人 (16.1%) であった。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。

回答者の属性は、性別は女性が 48.8%、男性が 51.2% であった。年齢構成としては、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% と最も多く、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。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。

6-2. 抗生物質の使用経験

過去 12 ヶ月に錠剤、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と回答したのは 46.2% であった。医師の処方箋で処方を受けていたのは 83.5% で、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置き換えを行っ

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。

抗生物質を服用した理由は、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 (図 9)。なお、抗生物質がウイルスに対して有効かどうかについては、抗生物質がウイルスには無効であると正しく回答したのは参加者の 21.9% であった。また、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についても抗生物質が有効でないと正しく回答したのは参加者の 4 分の 1 (24.6%) のみであった。

6-3. 薬剤耐性に対する認識

薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance : AMR) という言葉を聞いたことがあるかどうかについては、41.6% が聞いたことがあると回答した。ただし、「AMR とはヒトで抗生物質にする免疫が出来ることである」のが間違っていると正確に回答できたのはわずか 9.8% であった。一方で、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%) などの回答が得ら

れた（図 10）。

過去 12 ヶ月間に風邪やインフルエンザの場合に抗生物質を服用しないなど抗生物質の不必要な使用についての情報については、参加者の 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。抗生物質の不必要な情報を受け取ったと回答した参加者は 16.8%いたが、情報を受け取った後に抗生物質に関する認識が変わったと報告したのはそのうち 58.9%であった。変化した内容としては、必要と思う時には医師に相談するようになったと回答したのが最も多かった（図 11）。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（図 12）。

6-4. 抗生物質処方に関する行動および認識

抗生物質処方に関する参加者の行動および認識では、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。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。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。

研究 7. 薬剤耐性菌の疫学状況と感染制御に関する研究

7-1. 国内における CRE の動向

CRE 感染症の感染症発生動向としては、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、*E. cloacae* 32.7%、*E. 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%）であった。

7-2. 海外における CRE の現状

海外における CRE の分布を表文献から調査したところ、欧州における調査ではカルバペネマーゼ産生 *K.pneumoniae* 927 株中、393 株 (42%) が KPC 遺伝子、53 株 (38%) が OXA-48-like 遺伝子、113 株 (12%) が 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)。カルバペネマーゼ産生 *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。ブラジルでは、2006 年に KPC-2 が検出された。2011 年には 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)。アジアでは、パキスタン、ネパール、ベトナムでは NDM が多く、タイでは OXA-48、NDM-1 が検出されている (Hsu L-Y, et al. Clin Microb Rev, 2017)。

7-3. 国内における MDRA の動向

MDRA 感染症の感染症発生動向としては、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、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。菌種については、菌種名が正しく記載されていた 35 例のうち *A. baumannii* が 33 例 (94.3%) とほとんどを占め、*A. iwoffii* 2 例 (5.7%) であった。感染地域は、47 例 (90.4%) が国内であった。

7-4. 海外における MDRA の現状

海外における MDRA については、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、チゲ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)。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)。アジアでは、

最近の MDRA に関するレビューによれば、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と報告されている (Hsu L-Y, et al. Clin Microb Rev, 2017)。

研究 8. 薬剤耐性菌に対する感染制御策の実態把握と評価

8-1. VRE での検討

NESID と JANIS について、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、薬剤耐性菌の疾病負荷を見積もる手段の一つとして、JANIS 検査部門での血液・髄液検体から

の分離状況をみる方法がある。VRE 血流感染症に関しては、血液培養からの VRE 分離菌数を、菌種毎に重複処理を行い、耐性割合 (血液培養 VRE 分離患者数 / 血液培養腸球菌分離患者数) を示すことで、それら菌種による VRE 感染症の疾病負荷を見積もることが可能であると考えられた。

NESID と JANIS の比較では、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。

8-2. MDRA での検討

MDRA の疾病負荷は NESID (2015 年 37 例、2017 年 28 例)、JANIS 全入院患者部門 (2015 年 2 例、2017 年 1 例) は報告数が少なく代表性に課題が

あり、地理的解析は困難であった。JANIS 検査部門の 2017 年のデータを見ると、MDRA 分離患者数は 200 床以上の医療機関ではやや減少し、200 床未満の医療機関では報告を認めなかった。MDRA の報告は NESID、JANIS 検査部門、全入院患者部門いずれにおいても稀であり、1 例の報告がアウトブレイクとしての性質を持つと考えられた。

D. 考察

1. 薬剤耐性菌

肺炎球菌については、研究 1 で各施設から検出された全菌株を収集し解析を行ったが、PRSP はなく PISP も 2.3% と非常に少なかった。ただし、侵襲性感染症由来の菌株はなかった。研究 2 で東海地方における非侵襲性感染症由来の肺炎球菌の血清型の変化を検討したが、ワクチンが普及すると血清型が変化することがあきらかと。血清型によって PBP 遺伝子変異およびマクロライド耐性遺伝子の保有率が異なっていたため、ワクチンの普及によって肺炎球菌の薬剤耐性に変化が生じる可能性がある。

MRSA については、研究 4 で各施設から収集した 5 年間の薬剤耐性菌の検出状況で黄色ブドウ球菌における

MRSA の割合は低下していた。MRSA については、市中感染型 MRSA (CA-MRSA) である SCCmec type IV が 56.0% と最も多く、従来は多いとされていた院内感染型 (HA-MRSA) である SCCmec type II は 34.7% であった。長崎大学病院での先行研究 (Kaku N, Yanagihara K, et al. J Infect Chemother 20: 350-5, 2014) では経時的に HA-MRSA が減少して CA-MRSA が増加していることが明らかとなっており、本研究の結果はそのような変化が全国的に行なっていることを示唆していると考えられる。

ESBL 産生菌では、研究 4 で大腸菌における ESBL 産生菌の割合が増加し、レボフロキサシン耐性も増加していた。研究 1 で収集した ESBL 産生菌の解析でも、レボフロキサシンの耐性率が 80% と多かった。ESBL 産生菌が検出された検体としては尿検体が 55.0% と最も多く、呼吸器検体も 12.2% であった。尿路感染症および呼吸器感染症では経験的治療としてキノロン系抗菌薬が投与される症例もあるため、注意が必要である。その他の薬剤としては、カルバペネム系抗菌薬およびアミカシンの感受性は良好であった。

CRE については、研究 4 で経年的に検出数が増加していることが明らかとなった。研究 7 での NESID の解

析でも 1 年間で CRE 感染症が 1,669 例と患者数は少なくなかった。CRE の感染対策ではカルバペネマーゼを産生する CPE であるかも重要である。研究 1 で実施したカルバペネマーゼ遺伝子の解析では、CRE における CPE の割合は 16.8%であり、そのほとんどが IMP 型であった。研究 7 で調査した海外の CPE では、ヨーロッパ・南米で KPC 型、アジアで NDM 型や OXA-48 型が多かったため、日本で増加している CPE は海外とは異なっていることが明らかとなった。今後は海外からの持ち込み事例が増えないかも含めて継続した調査が必要と考えられる。また研究 1 では CPE と non-CPE では患者背景が異なり、CPE では呼吸器感染症の割合が高いことも明らかとなった。呼吸器検体から腸内細菌科細菌が検出された場合には、ESBL 産生菌や CPE の可能性も考慮する必要がある。

MDRP については、研究 4 で緑膿菌における MDRP の割合が全国的に減少していることが明らかとなった。研究 1 で 2 系統以上耐性の緑膿菌を収集したが、全施設で 17 株と非常に少なかった。黄色ブドウ球菌における MRSA の割合が減少していることから、院内感染対策の進歩ならびに抗菌薬の適正使用の推進によって、従来院内感染で問題となっていた

MDRP や MRSA などの薬剤耐性菌が減少していると考えられる。

アシネトバクター属については、研究 1 で行った解析では MDRA は認められなかった。研究 7 および 8 で調査した NESID や JANIS などの全国サーベイランスでも、その症例数や検出数は非常に少なく、現時点では大きな問題にはなっていない。ただし、研究 7 で明らかになったように海外では OXA-23 陽性 MDRA を中心に多くの MDRA 感染症が報告されている。そのため、CPE と同様に海外からの持ち込みも含めて今後増加がないか継続して検討する必要がある。また、研究 3 で明らかとなったようにアシネトバクター属は菌種によって患者背景などが異なる。そのため、今後我が国で MDRA が増加してきた場合には、菌種まで同定してサーベイランスを行う必要があると考えられる。

2. 抗菌薬使用

新たな薬剤耐性菌の出現を防ぐためには、抗菌薬の適正使用の推進が必要である。研究 4 で研究参加施設での 5 年間の抗菌薬使用量を調査したが、注射用抗菌薬全体では抗菌薬使用量 (AUD) は増加していた。しかし、投与日数 (DOT) は横ばいであったため、AUD の増加は、抗菌薬を投与した患者数が増えたのではなく、1 回

に投与する抗菌薬の量が増加していると考えられる。抗菌薬の適正使用では、不必要な抗菌薬の使用を減少するだけでなく、抗菌薬の使用が必要な症例で十分な量の抗菌薬を投与することも重要な要素であり、AUDが増加したことだけを指標にするのではなく、DOTやAUDとDOTの比率(AUD/DOT)などいくつかの指標を用いて解析することが望ましい。

また、抗菌薬別のAUDとDOTをみると、ペニシリン系抗菌薬と第一世代セフェムはAUD、DOTともに増加していることから、使用されている症例が増えていると考えられる。一方で、キノロンはAUD、DOTともに減少していることから使用されている症例が減少していると考えられる。また、第三世代セフェム、第四世代セフェム、カルバペネム系抗菌薬はAUD/DOTが増加しており、1回投与量が増加していることが推察される。これらの結果から、研究参加施設では5年間で抗菌薬の適正な使用が進んでいると考えられる。

研究5では、全国の施設を対象に抗菌薬適正使用のための体制について調査を行った。抗菌薬の適正使用についてはほとんどの施設が注射用抗菌薬の届出制あるいは許可制を導入していたが、感染対策地域連携加算1の施設のほうが加算2の施設よ

りも届出制や許可制を導入している割合が高かった。また、AST加算が開始されたタイミングで感染対策地域連携加算1の施設を対象にAST活動に関するアンケートを実施したが、81.9%の施設がAST加算を取得していた。AST加算を取得していない施設では専従にする専門職、特に医師や薬剤師の不足を理由として挙げていた。ただし、93.2%の施設が専従職種は薬剤師が最適であると回答しているにもかかわらず、AST加算を取得している施設では74.6%の施設が専従職種を看護師で申請していた。これらのことから、ASTに従事できる薬剤師が全国的に不足していると考えられる。

抗菌薬の適正使用のうち、不必要な抗菌薬の使用を減少させるためには、医療従事者だけでなく一般の国民の理解も重要である。研究6では医療従事者以外の一般の成人を対象にアンケートをおこなったが、抗生物質を自己判断で中止や調整する人が一定数いることが明らかとなった。また、抗生物質が感冒やウイルス感染症に有効であるなど誤った認識があることも明らかとなった。しかし、研究6では正しい知識を得た場合には、抗生物質処方に関する行動および認識を変えられることも明らかにしており、国民に抗生物質や薬剤耐

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と考えられる。なお、情報源としては医師や薬剤師などの医療従事者だけでなく、新聞やテレビのニュース、インターネットを利用している人が多いことも判明したため、周知には医療機関だけでは不十分で新聞・テレビ・インターネットなどのマスメディアを通じて情報を発信することが必要と考えられる。

3. 感染制御

薬剤耐性菌に対する感染対策の実施状況について研究 5 で調査を行った。以前から問題となっている MRSA、VRE、MDRP、MDRA については積極的な隔離などを行う施設が多く、感染対策地域連携加算 1・2 いずれの施設での差はあまり認められなかった。一方で、近年問題となってきた ESBL 産生菌、CPE、カルバペネマーゼ非産生 CRE については、前述した薬剤耐性菌よりも隔離する割合が低かった。また、これらの薬剤耐性菌で隔離する割合は加算 1 のほうが加算 2 よりも高かった。

このような差がある背景には、微生物検査の実施状況の違いが考えられる。微生物検査の実施状況(複数回答可)については、加算 1 施設では院内と回答した割合が 72.7%と最も

高かったのに対して加算 2 施設では 31.6%と低かった。また、カルバペネマーゼの検出についても加算 1 の 55.8%に対して加算 2 では 19.7%と差が認められた。CRE については、研究 1 の CRE の解析結果で CPE とカルバペネマーゼ非産生の non-CPE で薬剤感受性が異なることも明らかとなっており、院内感染対策の観点だけでなく適正な抗菌薬を早期に使用するためにも、CRE およびカルバペネマーゼを早期に検出する体制の構築が望まれる。なお、全国的に増加している ESBL 産生菌についても加算 1 で 3.5%、加算 2 で 19.2%の施設が、ESBL を検出する体制でないと回答しており、こちらについても検出体制の構築が必要である。

感染制御策の策定のためには、自施設での現状を把握するだけでなく、全国でのサーベイランスを活用することも重要である。研究 8 では、国が実施している NESID と JANIS について比較したが、NESID と JANIS はその目的の違いから、提供される情報および提供する施設が異なっていた。我が国では NESID と JANIS 以外にも日本感染症学会・日本化学療法学会・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などいくつかのサーベイランスがあるが、それらのサーベイランスを自施

設で活用する場合に、サーベイランス結果をそのまま利用するのではなく、各サーベイランスの背景を理解し、目的に応じて使い分けることが重要である。

E. 結論

本研究によって、我が国における薬剤耐性菌、抗菌薬使用、感染制御の現状と問題点が明らかとなった。

これまでの研究成果については、医療機関および地域連携ネットワークならびに関連学会が、本研究成果を活用して薬剤耐性菌に対する感染対策マニュアルなどを作成する際に参考となる資料として、長崎大学病院検査部ホームページに専用ページを設けて広く一般に周知している

(図 13)。また、本研究報告書についても、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として公開する。

F. 健康危険情報

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 β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term acute care hospital in Japan. J Hops 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 β -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 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.
 - 6) 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 β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term acute care hospital in Japan. *J Hops Infect* 2016 93: 35-41
 - 7) 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 β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*. *J Infect Chemother* 2016 22: 319-26.
 - 8) 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 colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control. *Am J Infect Control*.

- 2016 44: 257-9.
- 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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 Microbiol Methods*. 145: 47-9, 2018.
 - 13) 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.
 - 14) 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 Infect Chemother 2017; 23 (10): 661-667
- 15) 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
 - 16) Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K. Detection of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae using the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- β -Lactamase (MBT STAR-BL) assay. J Microbiol Methods. 160: 154-6, 2019.
 - 17) Yamakawa H, Kosai K, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Tsubouchi T, Kaneko Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Molecular and epidemiological analysis of IMP-1 metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Japan. J Infect Chemother. 25: 240-6, 2019.
 - 18) Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Performance evaluation of the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- β -Lactamase (MBT STAR-BL) assay for the detection of IMP metallo- β -lactamase activity in Enterobacteriaceae. Diagn Microbiol Infect Dis. 92: 275-8, 2018.
 - 19) Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Kitazaki T, Hasegawa H, Miyazaki T, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. J Infect Chemother. 24: 734-8, 2018.
 - 20) Nishimura F, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Takeda K, Uno N, Kosai K, Hasegawa H, Yanagihara K. Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamase and Underestimation of Extended-Spectrum β -Lactamase in Cefepime-Susceptible Elevated-Ceftazidime-MIC Enterobacteriaceae Isolates. Jpn J Infect Dis. 71: 281-5,

- 2018.
- 21) Kato H, Hagihara M, Murakami E, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Uno B, Mikamo H. Considerations about the use of a loading dose of daptomycin in a neutropenic murine thigh infection model with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Chemotherapy 2018; 63(1): 13-19.
 - 22) Takata I, Yamagishi Y, Mikamo H. Association of the exoU genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Chemother 2018; 24(1): 45-52.
 - 23) Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan. J Infect Chemother 2018; 24(7): 505-509.
 - 24) Sakanashi D, Miyazaki N, Kawamoto Y, Ohno T, Yamada A, Koita I, Miyajima S, Suematsu H, Hagihara M, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Effect of sodium mercaptoacetic acid on different antimicrobial disks in the sodium mercaptoacetic acid double disk synergy test for detection of IMP-1 metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Japan. J Infect Chemother 2019; 25(1): 75-77.
 - 25) Takadama S, Yamagishi Y, Nakaminami H, Morishima T, Deie M, Mikamo H, Noguchi N. A case of acute septic arthritis of the hip joint caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive ST772 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Chemother 2019; 25(3): 212-214.
2. 学会発表
 - 1) 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. 16th 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. 16th 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.
 - 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 in Japan. US-Japan ARI Panel Meeting, Seoul, 9 February 2017.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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、三鴨 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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。
- 21) 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。
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Matsumoto A, Yamagishi Y,
Suematsu H, Oka K, Takahasi
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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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、三鴨 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀. 第 92 回日本日本感染症学会学術集会・第 66 回日本化学療法学会学術集会「医療機関における薬剤耐性菌の現状」2018 年 5 月 31 日. 岡山.
- 30) Masaki Ishige, Norihito Kaku, Naoki Uno, Yoshitomo Morinaga, Hiroo Hasegawa, Koichi Izumikawa, Hiroshi Mukae, Katsunori Yanagihara. ASM microbe 2019 「Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bloodstream infection」. 2018.06.08. Atlanta, United States.
- 31) 太田 賢治、賀来 敬仁、森永 芳智、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. MRSA フォーラム 2018「MRSA 院内肺炎の臨床的・微生物学的特徴」. 2018 年 7 月 7 日. 東京.
- 32) 太田 賢治、賀来 敬仁、森永 芳智、宮崎 泰可、泉川 公一、迎 寛、柳原 克紀. 第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会「MRSA 肺炎の原因菌の微生物学的特徴」. 2018 年 11 月 17 日. 鹿児島.
- 33) 賀来 敬仁、森永 芳智、大曲 貴夫、泉川 公一、山本 善裕、三鴨 廣繁、賀来 満夫、大石 和徳、柳原 克紀. 第 34 回日本環境感染学会学術集会「日本での ESBL 産生菌および CRE の現状」. 2019 年 2 月 22 日. 兵庫.
- 34) 泉川公一. 第 88 回日本感染症学会西日本地方会学術集会／第 61 回日本感染症学会中日本地方会学術集会／第 66 回日本化学療

法学会西日本支部総会「多職種
で取り組む AMR 対策の現状と課
題 ～長崎大学病院の取り組み
を含めて～」2018 年 11 月 16 日、
鹿児島。

- 35) 泉川公一．第 30 回日本臨床微
生物学会「AMR 対策の動向と今後
～成果指標は達成できるの
か！？多職種連携や新しい武器
の重要性～」、「シンポジウム 20
今、求められる CPE/CRE 対策と
実践 感染対策」2019 年 2 月 2
日．東京。

- 36) 泉川公一、賀来敬仁、森永芳智、
大曲貴夫、山本善裕、三鴨廣繁、
賀来満夫、大石和徳、柳原克紀．
第 34 回日本環境感染学会総会・
神戸「感染防止対策加算を取得
している医療施設における感染
制御の実態調査」2019 年 2 月 22
日．神戸。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

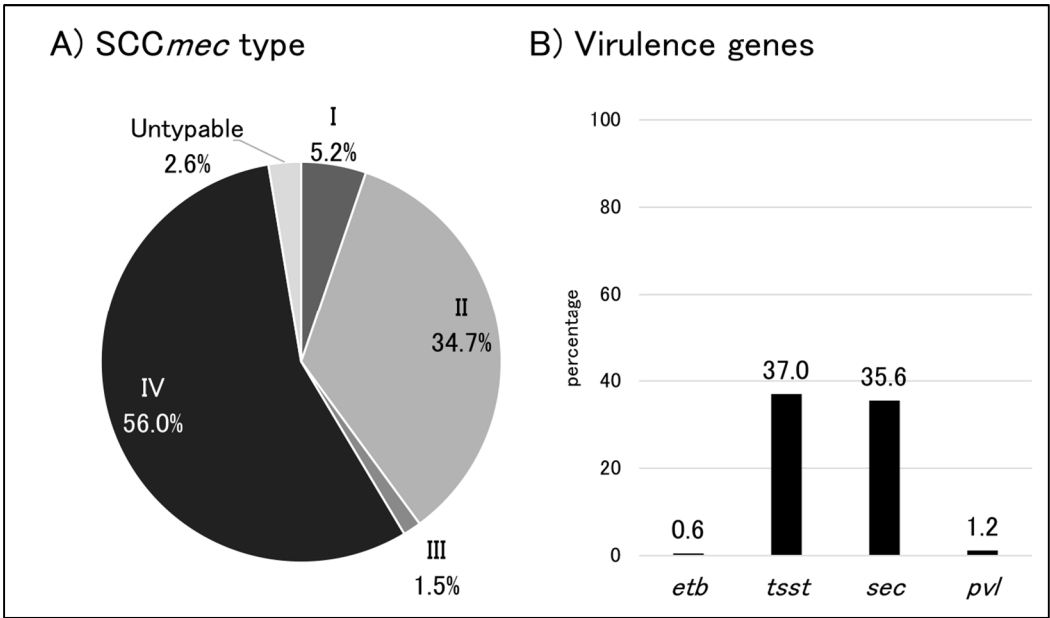


図 1. MRSA の SCCmec type と virulence genes

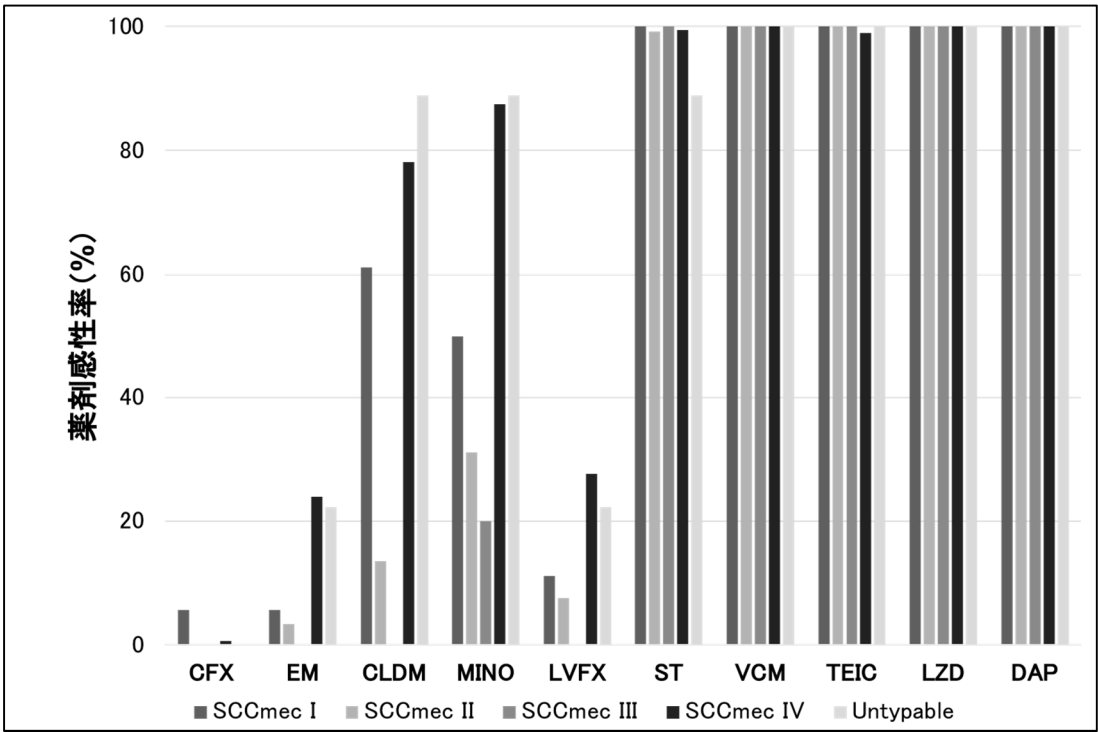


図 2. SCCmec type 別の薬剤感性率

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

表 1. 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
CPFX	(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	-	-	-	-	-	-

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

表 2. 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
CPFX	(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

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

表 3. CRE におけるカルバペネマーゼ遺伝子の保有

	A 病院 n = 8	B 病院 n = 8	C 病院 n = 26	D 病院 n = 3	E 病院 n = 50	合計 n = 95
Non-CPE	6 株 (75.0%)	1 株 (12.5%)	21 株 (80.8%)	3 株 (100%)	48 株 (96.0%)	79 株 (83.2%)
CPE	2 株 (25.0%)	7 株 (87.5%)	5 株 (19.2%)	N.D.	2 株 (4.0%)	16 株 (16.8%)
IMP-1	2 株 (25.0%)	7 株 (87.5%)	4 株 (15.4%)	N.D.	2 株 (4.0%)	15 株 (15.8%)
NDM + OXA-48	N.D.	N.D.	1 株 (3.8%)	N.D.	N.D.	1 株 (1.3%)

N.D., not detected

表 4. CPE と non-CPE の比較

	CPE (n=16)		Non-CPE (n=79)		P 値
	n	(%)	n	(%)	
検体の種類					
呼吸器	7	(43.8%)	23	(24.2%)	0.393
尿	5	(31.3)	6	(6.3%)	0.023
便	2	(12.5%)	15	(15.8%)	0.721
血液	0	(0.0%)	9	(9.5%)	0.342
胆汁	0	(0.0%)	5	(5.3%)	0.674
その他	2	(12.5%)	21	(22.1%)	0.379
菌種					
<i>Citrobacter spp.</i>	0	(0.0%)	2	(2.1%)	0.755
<i>E. aerogenes</i>	1	(6.3)	41	(43.2%)	0.002
<i>E. cloacae</i>	6	(37.5%)	30	(31.6%)	0.778
<i>E. coli</i>	0	(0.0%)	2	(2.1%)	0.340
<i>K. pneumoniae</i>	8	(50.0%)	3	(3.2%)	<0.001
<i>Providencia rettgeri</i>	1	(6.3%)	1	(1.1%)	0.755

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

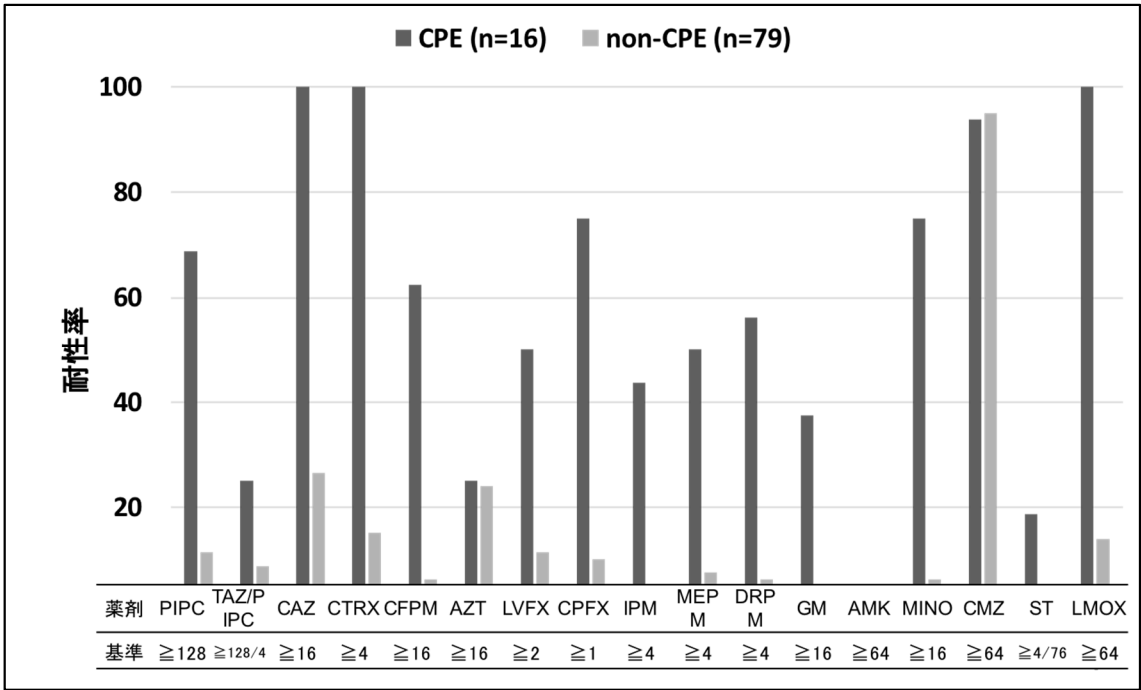


図 3. CPE と non-CPE の薬剤感受性の違い

研究 2. 臨床分離肺炎球菌の疫学解析

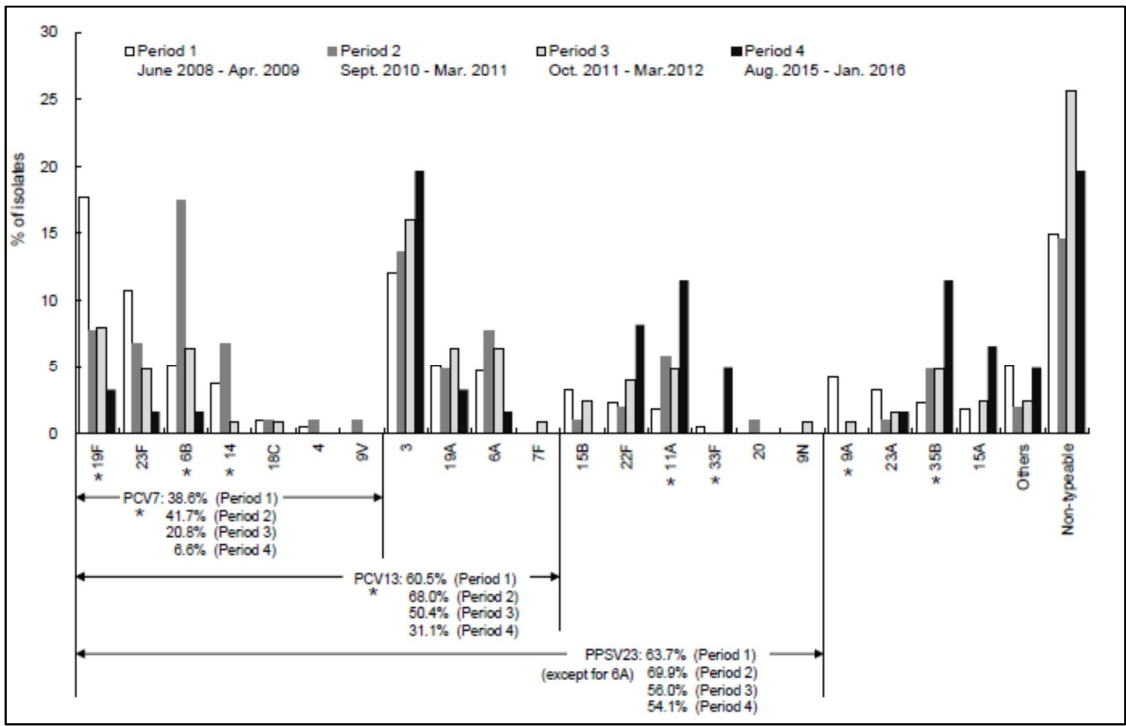


図 4. 肺炎球菌ワクチンと血清型の変化

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

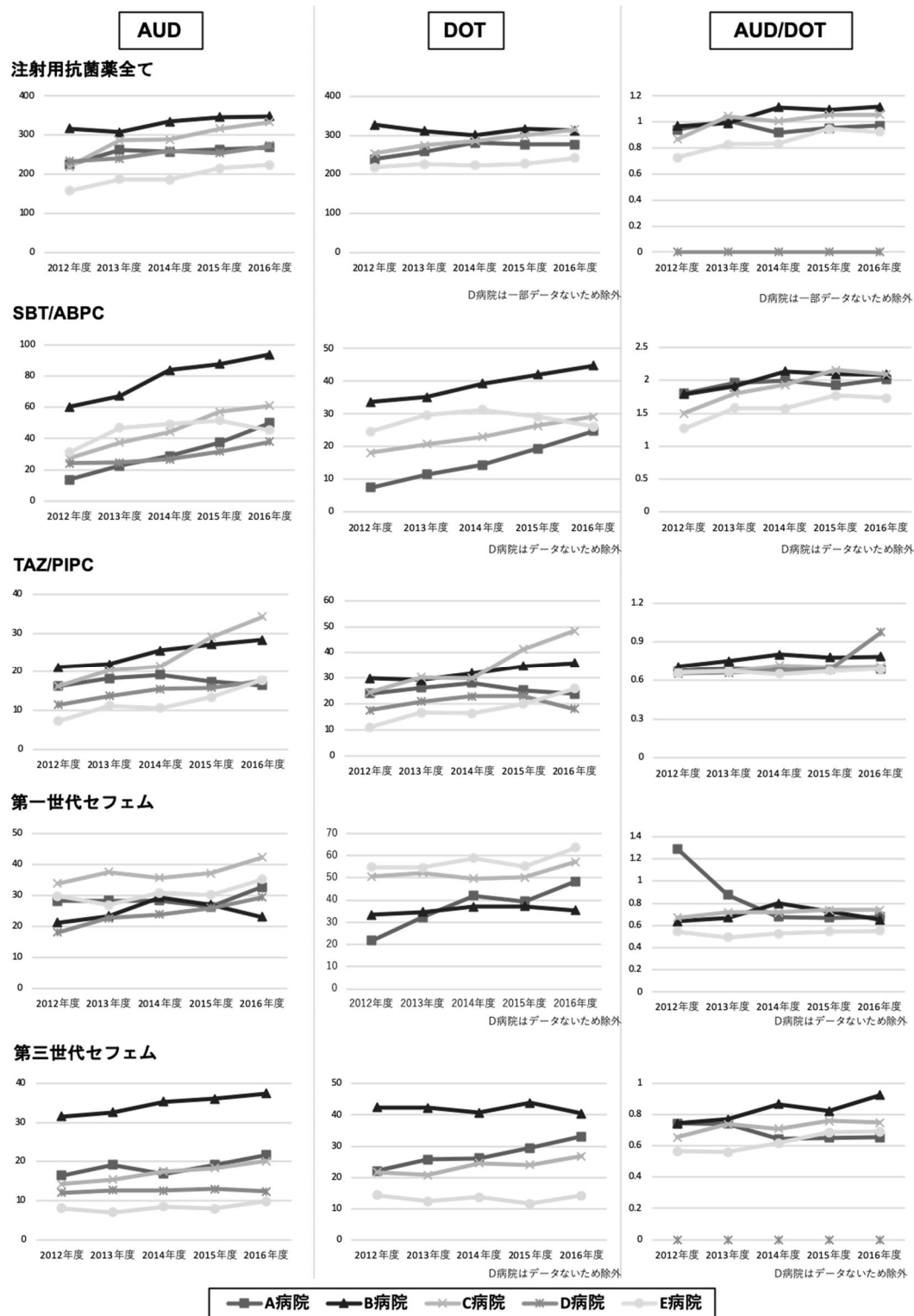


図 5-1. 抗菌薬の使用実態

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

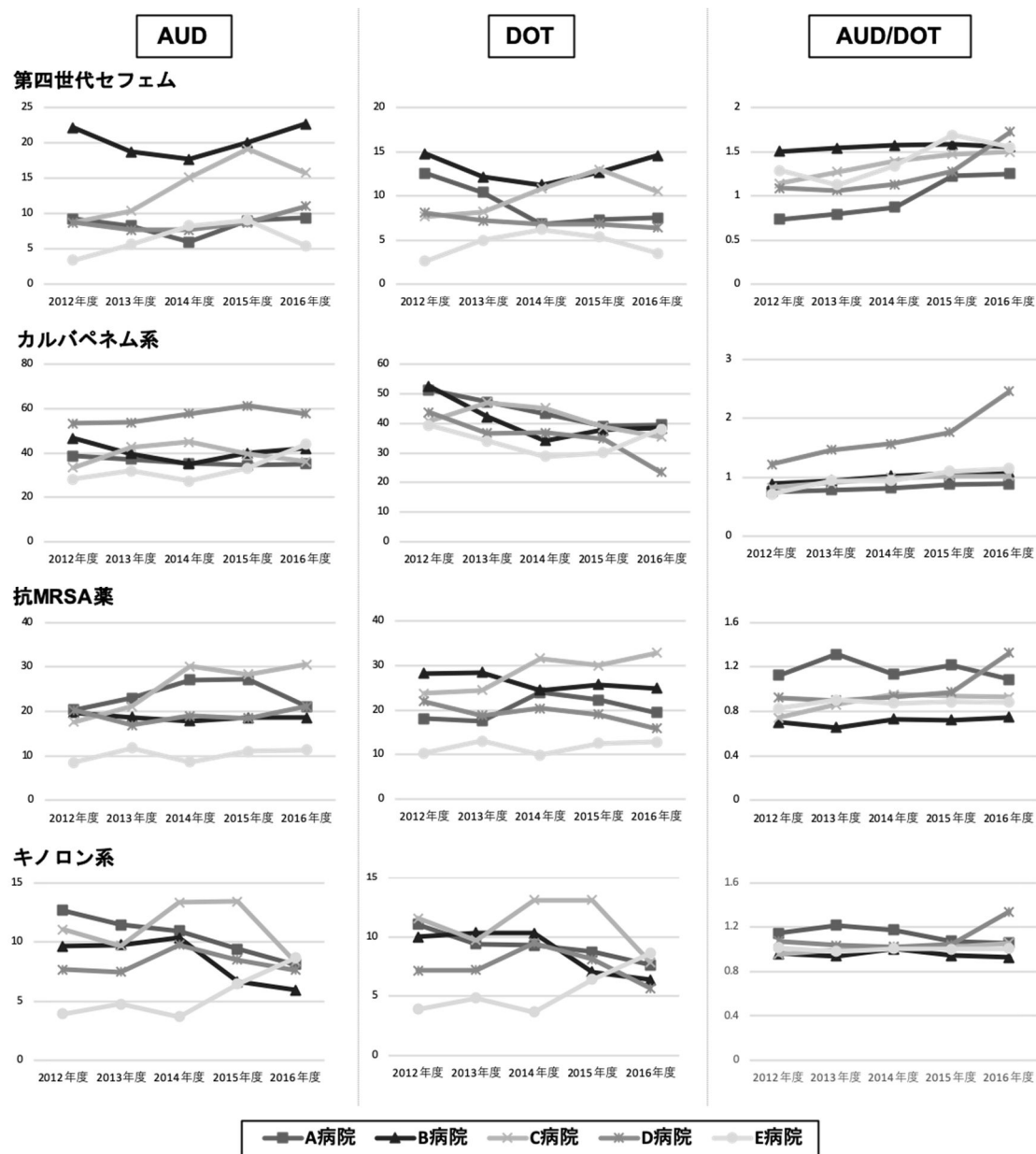
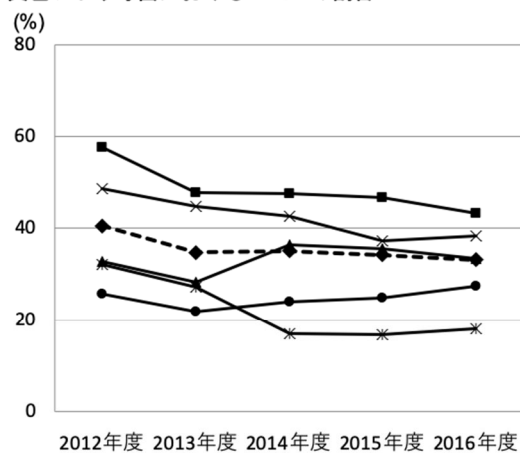


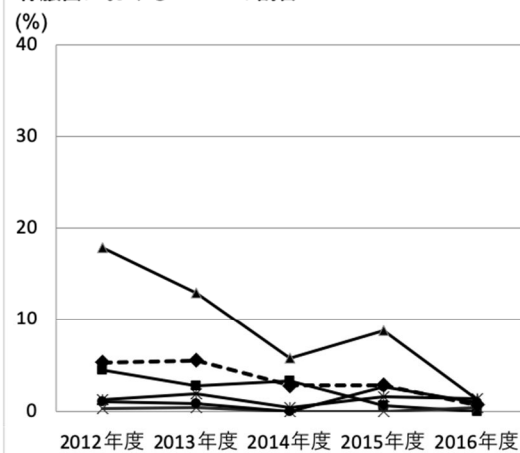
図 5-2. 抗菌薬の使用実態

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

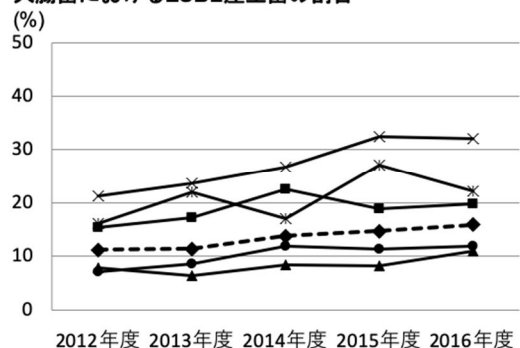
黄色ブドウ球菌におけるMRSAの割合



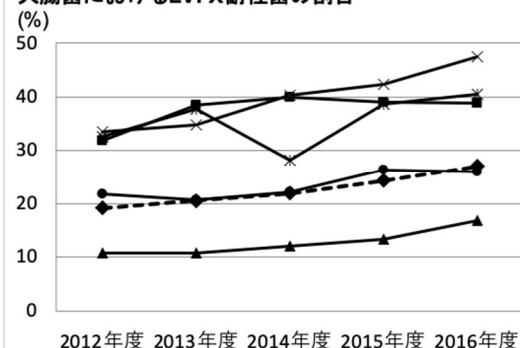
緑膿菌におけるMDRPの割合



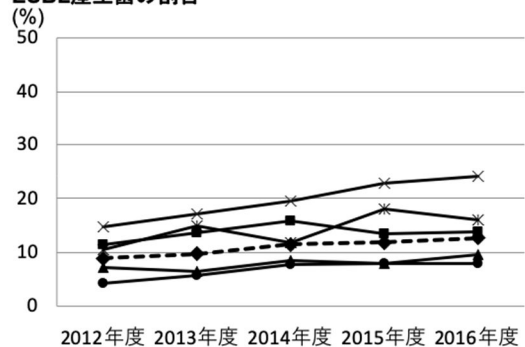
大腸菌におけるESBL産生菌の割合



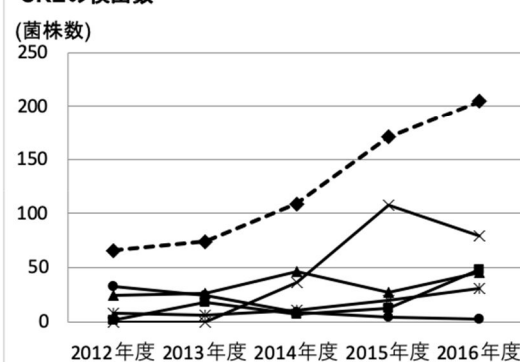
大腸菌におけるLVFX耐性菌の割合



大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属におけるESBL産生菌の割合



CREの検出数



—■— A病院 —▲— B病院 —■— C病院 —×— D病院 —●— E病院 —◆— 全体

図 6. 薬剤耐性菌の検出状況

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

表5-1. 薬剤耐性菌と関連する抗菌薬の使用

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
<i>Staphylococcus aureus</i> におけるMRSAの割合と関連する因子						
カルバペネム	AUD	-	-	-	-	負の相関
カルバペネム	DOT	-	正の相関	-	-	-
抗MRSA薬	AUD	-	正の相関	-	-	-
キノロン	AUD	正の相関	-	-	-	-
マクロライド	AUD	-	-	-	-	負の相関
マクロライド	DOT	-	-	-	正の相関	-
緑膿菌におけるMDRPの割合と関連する因子						
ペニシリン	AUD	正の相関	-	-	-	-
3 rd セフェム	AUD	正の相関	正の相関	-	-	-
3 rd セフェム	DOT	正の相関	-	-	-	-
4 th セフェム	AUD	正の相関	正の相関	-	-	-
アミノグリコシド	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
マクロライド	AUD	-	-	-	-	正の相関
大腸菌におけるESBLの割合と関連する因子						
カルバペネム	DOT	-	-	正の相関	-	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	-	-	正の相関
<i>Klebsiella pneumoniae</i> におけるESBLの割合と関連する因子						
キノロン	AUD	正の相関	-	正の相関	-	-
キノロン	DOT	正の相関	-	正の相関	正の相関	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
抗MRSA薬	DOT	-	-	正の相関	正の相関	-

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

表 5-2. 薬剤耐性菌と関連する抗菌薬の使用

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
<i>Klebsiella oxytoca</i> におけるESBLの割合と関連する因子						
ペニシリン	AUD	-	正の相関	-	正の相関	-
2 nd セフェム	DOT	-	-	負の相関	-	-
4 th セフェム	AUD	-	正の相関	-	正の相関	-
4 th セフェム	DOT	-	-	-	正の相関	-
マクロライド	AUD	-	負の相関	-	-	-
抗MRSA薬	DOT	-	正の相関	-	-	正の相関
<i>Proteus mirabilis</i> におけるESBLの割合と関連する因子						
2 nd セフェム	AUD	-	正の相関	-	-	-
3 rd セフェム	DOT	正の相関	-	-	-	-
カルバペネム	AUD	正の相関	-	-	正の相関	-
マクロライド	AUD	-	正の相関	-	-	-
マクロライド	DOT	-	-	-	正の相関	-
キノロン	AUD	-	-	-	-	正の相関
アミノグリコシド	AUD	-	-	-	-	負の相関
大腸菌、クレブシエラ属、 <i>P. mirabilis</i> におけるESBLの割合と関連する因子						
カルバペネム	DOT	-	-	正の相関	-	-
キノロン	AUD	-	-	-	正の相関	-
キノロン	DOT	-	-	-	正の相関	-
抗MRSA薬	AUD	-	-	正の相関	-	正の相関

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

表 5-3. 薬剤耐性菌と関連する抗菌薬の使用

相関因子		2012	2013	2014	2015	2016
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出数と関連する因子						
ペニシリン	AUD	正の相関	負の相関	-	-	-
1 st セフェム	AUD	-	-	-	正の相関	正の相関
2 nd セフェム	DOT	負の相関	-	-	-	-
4 th セフェム	AUD	-	負の相関	-	-	-
キノロン	AUD	-	-	-	正の相関	-
キノロン	DOT	-	-	-	正の相関	-
アミノグリコシド	DOT	正の相関	負の相関	-	-	-

研究 5. 医療機関における感染制御に関する研究

表 6. 感染制御の実態調査に回答した施設

	加算 1 (n = 172)	加算 2 (n = 76)
有している病床の種類（重複あり）		
一般病床	168 (97.7%)	67 (88.2%)
療養病床	24 (14.0%)	39 (51.3%)
精神科病床	12 (7.0%)	9 (11.8%)
感染症病床	40 (23.3%)	3 (3.9%)
結核病床	21 (12.2%)	3 (3.9%)
有している機能（重複あり）		
高度急性期機能	46 (26.7%)	1 (1.3%)
急性期機能	145 (84.3%)	61 (80.3%)
回復期機能	51 (29.7%)	52 (68.4%)
慢性期機能	32 (18.6%)	58 (76.3%)

表 7. 微生物検査の現状

	加算 1 (n = 172)	加算 2 (n = 76)
微生物検査（重複あり）		
院内実施	125 (72.7%)	24 (31.6%)
外注	79 (45.9%)	60 (78.9%)
カルバペネマーゼ検出	96 (55.8%)	15 (19.7%)
耐性菌サーベイランス実施	172 (100%)	59 (77.6%)
耐性菌の検出		
MRSA	167 (97.1%)	71 (93.4%)
VRE	163 (94.8%)	68 (89.5%)
MDRP	165 (95.9%)	69 (90.8%)
MDRA	163 (94.8%)	59 (77.6%)
ESBL 産生菌	166 (96.5%)	69 (80.8%)
CPE	131 (76.2%)	43 (56.6%)
カルバペネマーゼ非産生 CRE	146 (84.9%)	46 (60.5%)

研究 5. 医療機関における感染制御に関する研究

表 8. CRE、CPE の臨床への報告

	加算 1 (n=72)	加算 2 (n=31)
CPE と non-CPE を区別して報告	39 (54.2%)	6 (19.4%)
CRE として報告	28 (38.9%)	13 (41.9%)
どちらも報告していない	5 (6.9%)	12 (38.7%)
未回答	0 (0.0%)	1 (3.2%)
カルバペネマーゼ検出法	(n = 48)	(n = 8)
MHT 法	6 (12.5%)	1 (12.5%)
CIM 法	10 (20.8%)	1 (12.5%)
mCIM 法	24 (50.0%)	3 (37.5%)
CarbaNP	1 (2.1%)	1 (12.5%)
その他	2 (4.2%)	1 (12.5%)
未回答	12 (25.0%)	2 (25.0%)
カルバペネマーゼ遺伝子検査の実施	9 (18.8%)	1 (12.5%)

表 8. カルバペネマーゼの検出法

	加算 1 (n=48)	加算 2 (n=8)
MHT 法	6 (12.5%)	1 (12.5%)
CIM 法	10 (20.8%)	1 (12.5%)
mCIM 法	24 (50.0%)	3 (37.5%)
CarbaNP	1 (2.1%)	1 (12.5%)
その他	2 (4.2%)	1 (12.5%)
未回答	12 (25.0%)	2 (25.0%)
カルバペネマーゼ遺伝子検査の実施	9 (18.8%)	1 (12.5%)

研究 5. 医療機関における感染制御に関する研究

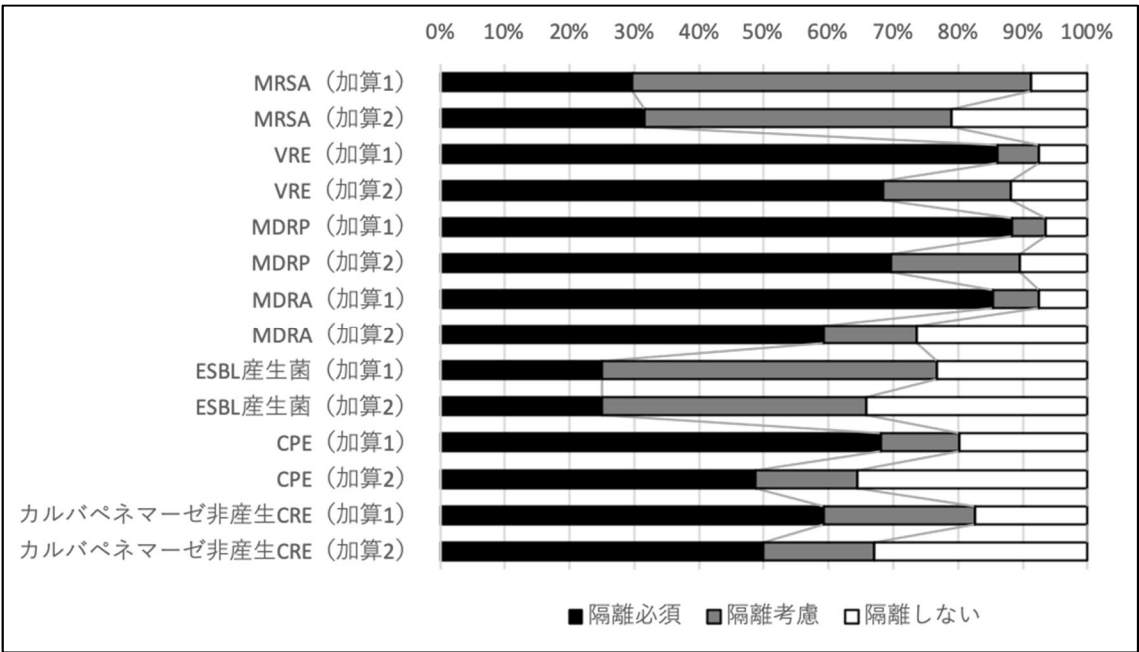


図 7. 耐性菌別の感染対策実施状況

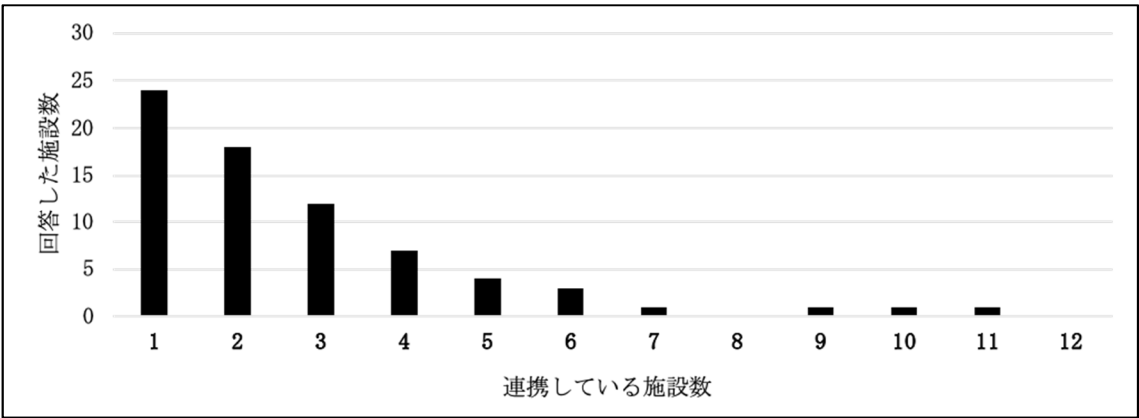


図 8. 加算 1 の施設が連携している施設の数

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

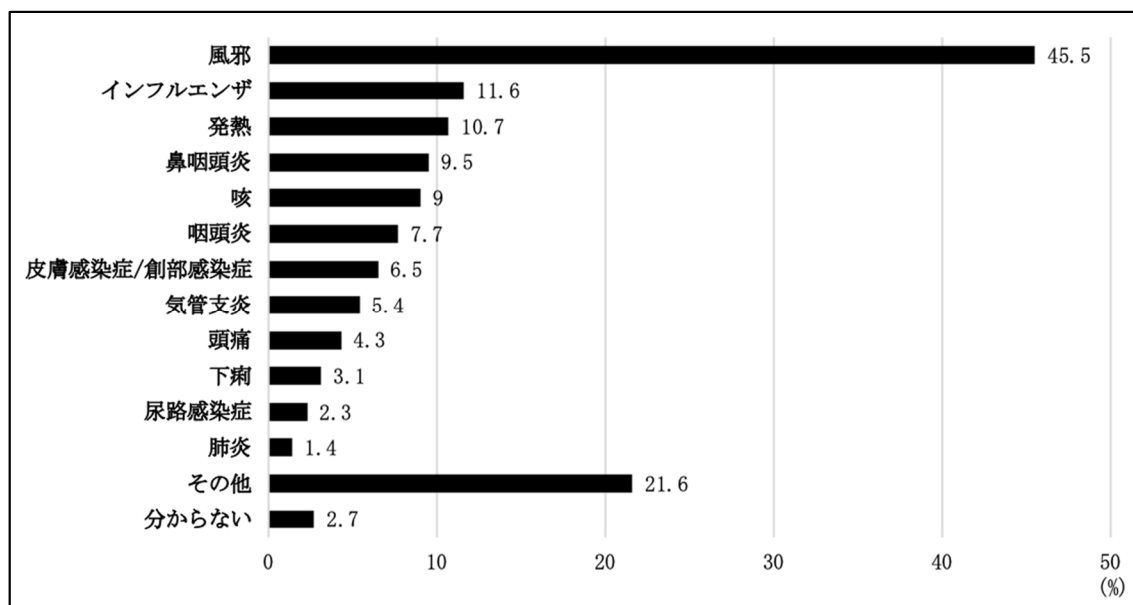


図 9. 抗生物質を服用した理由（複数回答）

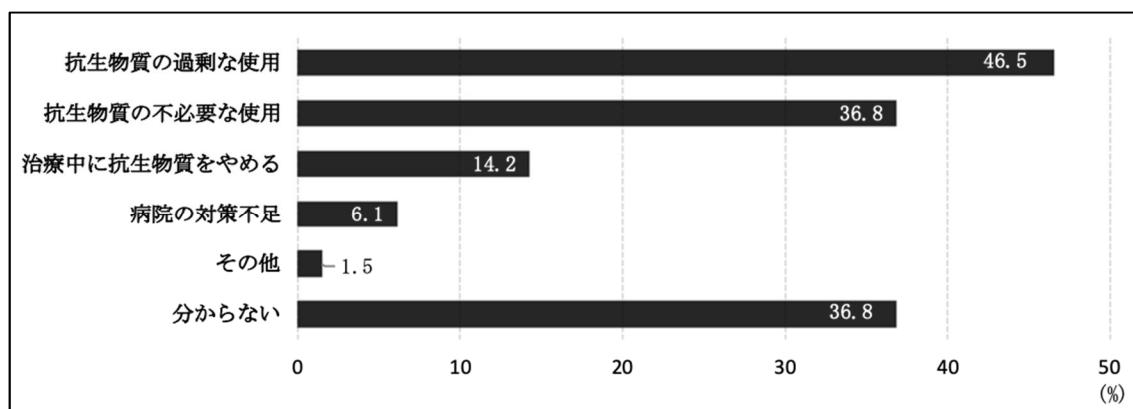


図 10. 薬剤耐性菌の原因（複数回答）

研究 6. 国民の薬剤耐性に関する意識についての研究

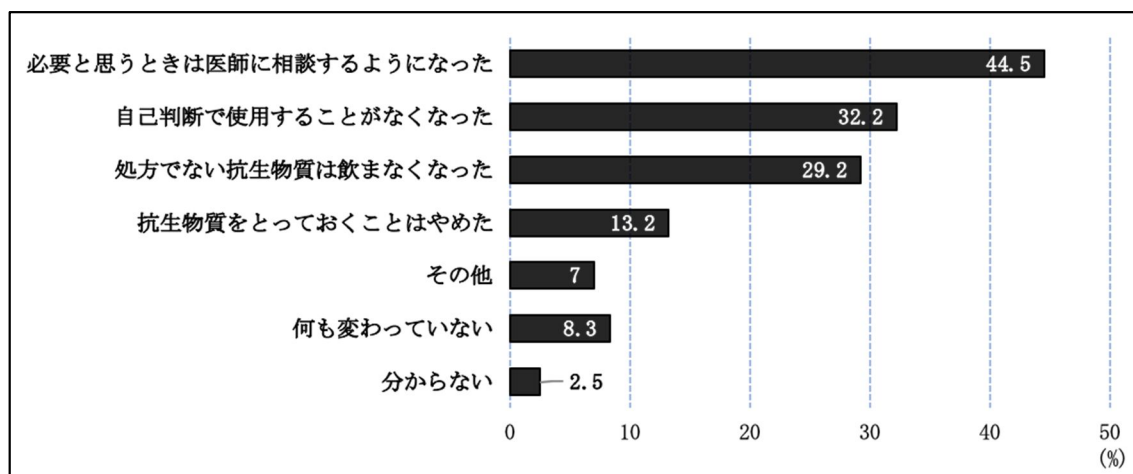


図 11. 抗菌薬適正使用についての情報を得て変わった点

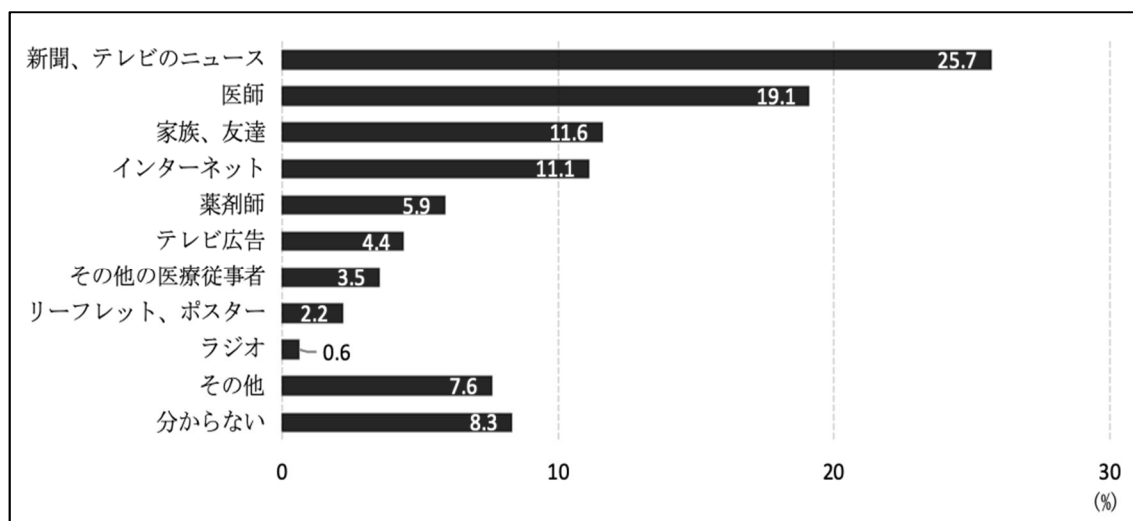


図 12. 抗菌薬適正使用についての情報を得た情報源



長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 | 長崎大学病院
病態解析・診断学 | 検査部
Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University

文字サイズ 大 小 リセット



→ 患者さんへ



→ 医療関係の皆さんへ



→ 病態解析・診断学の紹介



→ 臨床検査技師を目指す皆さんへ

厚生労働科学研究費補助金
「医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究」
研究成果

HOME > 厚生労働科学研究費補助金「医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究」研究成果

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

研究代表者
柳原 克紀（長崎大学）

研究分担者（50音順）
泉川 公一（長崎大学）
大石 和徳（国立感染症研究所）
大曲 貴夫（国立国際医療研究センター）
賀来 満夫（東北大学）
三嶋 廣繁（愛知医科大学）
山本 善裕（富山大学）

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

研究成果概要

平成28（2016）年度

平成29（2017）年度

平成30（2018）年度（2019年6月公開予定）

総括研究報告書

平成28（2016）年度

平成29（2017）年度

平成30（2018）年度（2019年6月公開予定）

分担研究の概要

① **医療機関における薬剤耐性菌の現状**
本研究に参加した5施設で検出されたMRSA、ESBL、CRE、MDRA、MDRPの臨床分離株を収集し、薬剤感受性試験や遺伝子解析を行った研究です。
・研究のまとめ（一般向け）
・分担研究報告書（PDFファイル）
平成28（2016）年度 平成29（2017）年度

② **抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の関連性**
本研究に参加した5施設における抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の割合が関連するのについて解析した研究です。
・研究のまとめ（一般向け）
・分担研究報告書（PDFファイル）
平成28（2016）年度 平成29（2017）年度

③ **日本における感染制御の実態調査**
全国の医療機関を対象に薬剤耐性菌に対する感染制御策やAST活動の現状についてアンケート調査を行った研究です。
・研究のまとめ（一般向け）
・分担研究報告書（PDFファイル）
平成28（2016）年度 平成29（2017）年度

④ **国民の抗菌薬に対する意識調査**
医療従事者以外の国民の皆さんを対象に抗菌薬に対する意識についてインターネット調査を行った研究です。
・研究のまとめ （一般向け）
・分担研究報告書（PDFファイル）
平成28（2016）年度
原著論文 （英語）

⑤ **臨床分離肺炎球菌の疫学解析**
東海地方の成人から検出された肺炎球菌の菌株について血清型および薬剤感受性を解析し、ワクチン導入の影響について解析した研究です。
・研究のまとめ（一般向け）
・分担研究報告書（PDFファイル）
平成29（2017）年度
原著論文 （英語）

⑥ **日本におけるCRE感染症の現状**
2015年の感染症発生動向調査の結果からCRE感染症の現状を解析した研究です。また、海外文献情報の調査も行い、日本との違いについても研究しました。
・研究のまとめ（一般向け）
・分担研究報告書（PDFファイル）
平成28（2016）年度

図 13. 研究成果を公開しているホームページ

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
三嶋廣繁	ESBL、KPC、NDMなどのβラクタマーゼ産生菌、今日の治療指針 私はこう治療している	福井次矢、高木誠、小室一成編集	今日の治療指針2018 私はこう治療している	医学書院	東京	2018	211-212
山岸由佳、三嶋廣繁	MRSA感染症	門脇孝、小室一成、宮地良樹、感染症責任編集：三嶋廣繁	診療ガイドラインU P-T0-DATE	メディカルレビュー社	大阪	2018	57-62

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, <u>Oishi K.</u>	Successful control of an outbreak of GES-5 extended-spectrum β-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, <u>Mikamo H</u>	Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β-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, <u>Ohmagari N</u>	High rate of multidrug-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, <u>Ohmagari N</u>	Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing <i>Escherichia coli</i> in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL <i>E. coli</i>	J Infect Chemother	23(2)	117-119	2017
Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, Hasegawa H, Miyazaki T, <u>Izumikawa K</u> , Mukae H, <u>Yanagihara K</u> .	In vitro activity of lascufloxacin 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, <u>Yanagihara K</u> .	Performance evaluation of BD Phoenix™, an automated microbiological methodology system, for the screening of IMP-producing Enterobacteriaceae	Journal of Microbiological Methods	145	47-9	2018
Higashino M, Murata M, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Takeida K, Kaku N, Kosai K, Uno N, Hasegawa H, <u>Yanagihara K</u> .	Fluoroquinolone resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a Japanese tertiary hospital: silent shifting to CTX-M-15-producing <i>K. pneumoniae</i>	Journal of Medical Microbiology	66	1476-82	2017
Asai N, Suematsu H, <u>Yanagihara M</u> , Nishiyama N, Kato H, Sakanashi D, Koizumi Y, Yamagishi Y, <u>Mikamo H</u>	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
Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, <u>Yanagihara K</u>	Detection of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae using the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance - β -Lactamase (MBT STAR-BL) assay	J Microbiol Methods	160	154-6	2019

Yamakawa H, Kosai K, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Tsubouchi T, Kaneko Y, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, <u>Yanagihara K</u>	Molecular and epidemiological analysis of IMP-1 metallo- β -lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a tertiary care hospital in Japan	J Infect Chemother	25	240-6	2019
Kawamoto Y, Kosai K, Yamakawa H, Kaku N, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, Miyazaki T, Izumikawa K, Mukae H, <u>Yanagihara K</u>	Performance evaluation of the MALDI Biotyper Selective Testing of Antibiotic Resistance- β -Lactamase (MBT-STAR-BL) assay for the detection of IMP metallo- β -lactamase activity in Enterobacteriaceae	Diagn Microbiol Infect Dis	92	275-8	2018
Kaku N, Hashiguchi K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Kitazaki T, Hasegawa H, Miyazaki T, Fukuda M, Izumikawa K, Mukae H, <u>Yanagihara K</u>	Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection	Journal of Infection and Chemotherapy	24	734-8	2018
Nishimura F, Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Takeda K, Uno N, Kosai K, Hasegawa H, <u>Yanagihara K</u>	Plasmid-Mediated Amp ^C β -Lactamase and Underestimation of Extended-Spectrum β -Lactamase in Cefepime-Susceptible Elevated-Ceftazidime-MIC Enterobacteriaceae Isolates	Jpn J Infect Dis	71	281-5	2018
Kato H, Hagihara M, Murakami E, Suematsu H, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Uno B, <u>Mikamo H</u>	Considerations about the Use of a Loading Dose of Daptomycin in a Neutropenic Murine Thigh Infection Model with Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Infection	Chemotherapy	63(1)	13-19	2018

Takata I, Yamagishi Y, <u>Mikamo H</u>	Association of the <i>exoU</i> genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	J Infect Chemother	24(1)	45-52	2018
Asai N, Sakanashi D, Suematsu H, Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, <u>Mikamo H</u>	The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan	J Infect Chemother	24(7)	505-509	2018
Sakanashi D, Miyazaki N, Kawamoto Y, Ohno T, Yamada A, Koita I, Miyajima S, Suematsu H, Hagihara M, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, <u>Mikamo H</u>	Effect of sodium mercaptoacetic acid on different antimicrobial disks in the sodium mercaptoacetic acid double disk synergy test for detection of IMP-1 metallo- β -lactamase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates in Japan	J Infect Chemother	25(1)	75-77	2019
Takadama S, Yamagishi Y, Nakaminami H, Morishima T, Deie M, <u>Mikamo H</u> , Noguchi N	A case of acute septic arthritis of the hip joint caused by Panton-Valentine leukocidin-positive ST772 community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	J Infect Chemother	25(3)	212-214	2019
Kamata K, Tokuda Y, Gu Y, <u>Ohmagari N</u> , <u>Yanagihara K.</u>	Public knowledge and perception about antimicrobials and antimicrobial resistance in Japan: A national questionnaire survey in 2017.	PLoS One	13(11)	e0207017	2018
田代将人, <u>泉川公二</u>	CRE 感染症アウトブレイク時の対応 6	感染症	46(2)	37-43	2016

坂梨大輔、山岸由佳、 川本柚香、宮崎成美、 大野智子、山田敦子、 小板功、三鴨廣繁	愛知県で臨床分離され たカルバペネマーゼ産 生腸内細菌科細菌と meropenem 最小発育阻 止濃度によるスクリー ニングの検討	医学検査	67	294-298	2018
坂梨大輔、末松寛之、 山岸由佳、三鴨廣繁	アウトブレイク時の保 菌者検査-ESBL	臨床と微生物	45	383-388	2018
大曲 貴夫	地域における抗菌薬の 適正使用	日本薬剤師 会雑誌	70(9)	1125- 1128	2018
大曲 貴夫	薬剤耐性 (AMR) 対策 アクションプラン 日 本の戦略	日本環境感 染学会雑誌	34(1)	7-13	2019
大曲 貴夫	日本の AMR 対策アク ションプランの目標と 戦略	日本化学療 法学会雑誌	66(5)	558 - 66	2018