

高齢者施設における薬剤耐性菌の保菌調査および感染症の予後に関する研究

研究分担者 菅井 基行 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター センター長
矢原 耕史 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第二室 室長
研究協力者 小松澤 均 広島大学大学院 医系科学研究科 細菌学 教授
太田 耕司 広島大学大学院 医系科学研究科 教授
吉川 峰加 広島大学大学院 医系科学研究科 准教授
鹿山 鎮男 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第三室
久恒 順三 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第五室
于 連升 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第三室
梶原 俊毅 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第二室
春田 梓 広島大学大学院 医系科学研究科
Le Nguyen Tra Mi 広島大学大学院 医系科学研究科
杓野 祥子 国立感染症研究所・薬剤耐性研究センター 第五室

研究要旨

高齢者施設における耐性菌保菌状況と、耐性菌保菌が入所者の予後に与える影響解析を行うために、倫理委員会の承認に基づき、特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）3施設、介護老人保健施設2施設の同意取得が得られた入所者に対し、口腔検体、便検体について保菌調査を実施した。口腔および便検体の解析により、特別養護老人ホームの便検体の実に6割強からESBL産生菌が分離される一方、老人介護保健施設ではその割合は27%程度であること等を示した。一方、予後調査結果を回収できた計4施設で、入所から2020年9月までの期間の死亡率は9.5-23.1%であること、死亡の大半は施設内で生じていること、抗菌薬投与状況には施設間で大きな差があることを示した。このうち、最もサンプルサイズの大きい特別養護老人ホームを対象として、保菌と死亡の関係を探ったところ、口腔ESBL、便ESBL、緑膿菌のいずれも、まだ有意ではないが、死亡率は保菌者で10%以上高いことが明らかになり、特に口腔ESBLの分離と入所者の生存時間との有意な関連が示唆された。

A. 研究目的

薬剤耐性（AMR）は国際的な公衆衛生上の重要課題として認識されている。2015年WHO総会 World Health Assembly で AMR に関するグローバル・アクション・プランが採択され、2年以内に各国にアクションプランを策定するように求められた。わが国では2016年にAMR対策アクションプラン（NAP）2016-

2020が策定された。わが国のNAPは①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発、⑥国際協力の6つの柱を有している。薬剤耐性菌の動向調査では主に急性期病院を中心とした比較的大きな病院を対象としたサーベイランスが国・大学や研究機関等で実施されており、薬剤耐性菌の動向についてその実態が明ら

かにされつつある。一方、我が国の医療施設の約 7 割を占める小規模病院や高齢者医療施設に関してはその実態は明らかにされておらず、ブラックボックスとなっている。また 2018 年度までの八木班による研究により、これらの施設での AMR 対策における人材育成やコストが課題として浮き彫りにされてきた。

我が国の高齢者施設はその機能により介護保健施設、特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）、介護療養型医療施設、介護医療院に分類される。本研究では広島県を研究フィールドとし、地域の高齢者医療施設群をモデルとして①機能分類に基づいた高齢者施設における耐性菌保菌状況の調査を行った上で、②保菌と入所者の予後の関連を解析し、耐性菌保菌がどのように患者予後に影響するかを受けるかを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

① 高齢者施設における耐性菌保菌状況の調査

各施設における入所者からの検体採取（口腔検体、便検体）の同意を取ったのち、それぞれの検体を採取した。採取検体を ESBL 産生菌選択培地、カルバペネム耐性菌選択培地、ブドウ球菌選択 110 番培地（口腔検体）、CandidaGE 培地に撒き（口腔検体）、得られたコロニーから単一コロニーを得たのち、前二者については MALDI-TOF MS での菌種同定と、PCR による ESBL およびカルバペネマーゼ遺伝子のスクリーニングを行った。さらに、ESBL 産生菌選択培地で分離された全株の薬剤感受性試験と、ほぼ全株のゲノム解読を実施した。ブドウ球菌については *mecA* 検出による MRSA の同定を行った。

② 高齢者医療施設 6 施設において同意取得が得られた入所者に対し、保菌群、非保菌群共に、退所日と退所時の転帰および以下の項目（年齢、性別、構音障害、嚥下障害、自身での歯磨き可否、義歯装着の有無、日常生活動作、基

礎疾患、既往歴、入所前の状況、医療機関受診歴、抗菌薬投与歴、制酸剤投与歴、胃瘻腸瘻使用有無、中心静脈カテーテル使用有無）の情報を収集した。

（倫理面への配慮）

全ての調査は、研究対象施設と広島大学および国立感染症研究所の倫理審査を経て、各入所者からの同意取得に基づいて実施している。本研究は検体採取と臨床情報の取得を伴う前向き研究のため、全例においてインフォームドコンセント及びインフォームドアセントを得て同意が得られた方を対象に研究を行うこととしている。

C. 研究成果

① 高齢者施設における耐性菌保菌状況の調査

昨年より 1 施設の保菌調査が追加でき、計特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）3 施設、介護保健施設 3 施設の同意取得が得られた入所者に対し、保菌調査を実施した。

口腔検体のうち、保菌調査を実施した入所者のうち ESBL、CRE を選択する培地に増殖を確認した陽性率（AMR-GNR 率）は特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）で 17.3%（施設ごとでは 4.7-21.1%）であるのに対し、介護保健施設では 19.7%（施設ごとでは 15.4-22.7%）であった。一方、便検体では AMR-GNR 率は特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）で 60.0%（施設ごとでは 33.3-60.8%）であったのに対し、介護保健施設では 57.6%（施設ごとでは 54.8-61.5%）であった。また全ての施設で保菌調査を実施した入所者のうち便中に ESBL 産生 *E. coli* を保有していた割合は 50.0%（施設ごとでは 14-61%）であった。

口腔検体から分離された AMR-GNR 69 株のうち最も多くを占めた菌種は *Acinetobacter* (16 株)、*Pseudomonas* (13 株) 属で、*E. coli* は 3 株であった。*E. coli* 3 株は全

例 ESBL 産生菌で、全て介護保健施設検体であった。黄色ブドウ球菌は入所者の 14.3-50% から分離され、MRSA は 6.3-28.0% から分離された。口腔検体からの *Candida* の陽性率は特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）では 71.6%（施設ごとでは 66.0-78.9%）であるのに対し、介護保健施設では 73.3%（施設ごとでは 65.6-92.3%）であった。最も多く占めた菌種は *C.albicans*（90 株）であった。

便検体から分離された AMR-GNR 104 株のうち最も多くを占めた菌種は *E. coli*（77 株）であった。陽性コロニーに占める ESBL 陽性コロニーの割合は特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）では 27-67% であるのに対し、介護保健施設では 32-33% であった。*E. coli* に占める ESBL 産生 *E. coli* の割合は 94.4-100% であった。

（諸データについては現在、まだ一部の解析が終了しておらず、暫定値として提示した）

② 保菌が入所者の予後に与える影響の解析

予後調査結果を回収できた老人介護保健施設（1 施設）と特別養護老人ホーム（介護老人福祉施設）（3 施設）で、入所から 2020 年 9 月までの期間の死亡率は 9.5-23.1% であること、死亡の大半は施設内で生じていること、抗菌薬投与状況には施設間で大きな差があることを示した。このうち、最もサンプルサイズの大きい特別養護老人ホームを対象として、保菌と死亡の関係を探ったところ、口腔 ESBL、便 ESBL、緑膿菌のいずれも、まだ有意ではないが、死亡率は保菌者で 10%以上高いことが明らかになり、特に口腔 ESBL の分離と入所者の生存時間との有意な関連が示唆された。

D. 考察

新型コロナウイルス感染症流行拡大の影響を大きく受け、高齢者施設に立ち入ることの出来ない状況が続く、昨年度に比べて新たなにデ

ータを収集できたのは 1 施設に留まった。一方、ESBL 産生菌選択培地で分離された全株の薬剤感受性試験と、ほぼ全株のゲノム解読を年度末までに終えることが出来た。そのデータに予後調査結果を統合して最終解析を行い、論文化を行う予定である。

E. 結論

保菌調査から、特別養護老人ホームの便検体の実に 6 割強から ESBL 産生菌が分離される一方、老人介護保健施設ではその割合は 27% 程度であること等、重要な知見が明らかとなった。一方、予後調査から保菌と死亡の関係を探った中間解析の結果、まだサンプルサイズが小さいため統計的に有意とは言えないものの、口腔 ESBL、便 ESBL、緑膿菌のいずれも、死亡率は保菌者で 10%以上高いことが明らかになり、特に口腔 ESBL の分離と入所者の生存時間との有意な関連が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

