

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）

令和2年度 総括研究報告書

細菌の薬剤耐性機構解析に基づいた多職種連携による効率的・効果的な院内耐性菌制御の
確立のための研究

研究代表者 大毛 宏喜 広島大学病院 感染症科 教授

研究要旨

今後の薬剤耐性菌対策に欠かせない、感染防止対策加算を算定していない比較的小規模な医療機関や高齢者施設への対応には、現状の把握とその影響度の評価が求められる。本研究班は医師・歯科医師・薬剤師・臨床検査技師・看護師・統計学者のそれぞれの視点を生かし、基礎的な解析から臨床的分析、さらに予後への影響など幅広い現状把握と影響度評価を行ってきた。

今年度、薬剤耐性菌の保菌状況と予後への影響を我が国で初めて明らかにすることができた。地域連携の必要性に関する研究とともに、今後の高齢者施設における感染対策の重要性に根拠を与える成果が得られた。さらに抗菌薬適正使用の予測式や適正使用支援状況のスコア化、そして微生物検査の適正化のガイドの構築が進み、厚みのある集学的な薬剤耐性菌対策の政策立案提言につなげる。

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
八木 哲也 名古屋大学大学院 医学系研究科 臨床感染統御学 教授
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
飯沼 由嗣 金沢医科大学 医学部 臨床感染症学 教授
村木 優一 京都薬科大学 薬学部 臨床薬剤疫学分野 教授
小椋 正道 東海大学 医学部 看護学科 准教授
清祐 麻紀子 九州大学病院 検査部 副臨床検査技師長

A. 研究目的

感染防止対策加算を算定していない比較的小規模な医療機関や高齢者施設に対する感染対策の必要性に着目して本研究を開始した。限られた医療・介護資源を有効に活用するには、明確な根拠が求められる。

規模の大きな医療機関に対する感染防止対策加算は、院内感染対策、抗菌薬適正使用、職員教育、地域連携等の推進により、我が国の薬剤耐性菌対策を飛躍的に進歩させた。しかし同規模の対策を小規模医療機関や高齢者施設に実施するのは現実的ではない。

これまでの薬剤耐性菌対策の知見を基に、必要最小限の対策で最大の効果を期待するには、多職種の見点による現状把握と影響度評価による政策提言が求められている。特に現状把握については基礎的な解析やデータベースを活用したエビデンスが欠かせない。さらに対策立案については専門家がいらない医療機関や施設で実行可能なガイドやスコアが重要となる。全国で実施可能な地域連携のあり方に向けて、研究を行った。

B. 研究方法

1) 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(菅井, 矢原, 小椋)

DPCの医療機関に併設された、計6施設の高齢者施設の協力を得て、入所者の口腔検体および便検体を採取し、薬剤耐性菌の選択培地を用いて菌を分離した。菌種同定、薬剤感受性試験、全ゲノム解析を行った。

対象入所者の背景因子を調査し、薬剤耐性菌の保菌リスクと予後の検討を行った。

2) 分子疫学解析に基づいた地域連携に関する研究(八木, 飯沼)

地域連携を通じて収集した菌株のうち、カルバペネマーゼ産生株を対象に、次世代

シーケンサーを用いてプラスミド解析および分子疫学解析を行った。また特殊な感受性パターンを呈する菌株の薬剤耐性機構の分析を行った。

市中発症の皮膚軟部組織感染症由来の黄色ブドウ球菌に着目し、背景因子と予後の検討を行った。また重症度と病原因子、クローンとの関連を検証した。

3) 抗菌薬使用状況の解析に関する研究(村木)

広島県の二次医療圏における抗菌薬使用状況の公開準備を行った。またNDBを用いて抗菌薬含有外用薬や抗真菌薬の使用動向を調査した。

昨年度構築したカルバペネム系薬の予測式および抗菌薬適正使用支援スコアの実証に向けた計画を立案した。

保険薬局のアンケート調査により、AMR対策アクションプランや抗微生物薬使用の手引きの認知状況等を調査した。

4) 適正な抗菌薬選択のための Diagnostic Stewardship に関する研究(清祐)

耐性菌検出が抗菌薬適正使用に必須であることから、検査の標準化を目標に Diagnostic Stewardship ガイド案の作成を行った。特に検査前・検査・検査後プロセスを記載することで具体的且つ実用的なガイドを目指した。

検討の過程で明らかになった検査の外部委託での課題について調査を開始した。

(倫理面への配慮)

以上の全ての検討において、研究対象医療機関および附属する医療施設でそれぞれ倫理委員会での倫理審査を受けた。1 医療機関と附属する 2 医療施設、別の医療機関に附属する 3 医療施設では広島大学で、4 つの特別養護老人ホームの検体採取においては東海大学医学部附属病院の臨床研究審査委員会にて、地域医療連携施設での分離耐性菌のプラスミド解析は

名大病院での倫理審査の承認を得た。検体採取を行う研究では、全例インフォームドコンセントおよびインフォームドアセントを経て同意を得た。抗菌薬使用状況の研究においては直接患者情報を取り扱うものではないため、データの匿名化を図った上で、団体および個人の不利益に十分配慮した。

C. 研究成果

1) 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(菅井, 矢原, 小椋)

高齢者施設における入所者の耐性菌保菌調査では、ESBL 産生菌および CRE (カルバペネム耐性腸内細菌科細菌) の保菌率を評価した。口腔内においても平均 20% 弱の頻度で検出され、腸内細菌科細菌と言えども口腔内の耐性菌対策が重要であることを示唆する結果であった。また便中の保菌率は、平均 60% 弱と市中の保菌率 (20% 強) と比較して高率で、高齢者施設における耐性菌の広がりが見られた。

耐性菌保菌のリスク因子を検討した研究では、前述の研究と同様に便中の ESBL 産生菌保菌率が 40% 弱と高率であった。また介護度、医療処置の有無、入所期間などに明らかな相関は認めなかったが、ESBL 産生菌の保菌と抗菌薬投与歴との間に関連を示唆する結果が得られた。

耐性菌の保菌と予後との関係では、調査し得た範囲の結果であるものの、口腔内 ESBL 産生菌の分離が生存期間との有意な関連を示していた。その他便中の ESBL 産生菌および緑膿菌の分離は、有意差には至らなかったものの死亡率が 10% 以上高いことが明らかになった。

2) 分子疫学解析に基づいた地域連携に関する研究(八木, 飯沼)

地域連携を通じて収集したカルバペネマーゼ産生株の分析では特定のシーケンス型が複数の医療機関広がっていることが明らかになった。また高齢者施設入所者および在宅医療サービスを受けている高齢者を対象とした解析では、前述の他の研究と同様に ESBL 産生菌を高率に分離し、multiplex PCR 解析の結果、高齢者施設内での水平伝播が示唆される結果が得られた。

菌血症から分離された MRSA と予後との関係を検討した結果、TSST-1 や SEA といった毒素遺伝子を産生する株を分離した症例の予後が不良であることが明らかになった。しかも multiplex PCR で市中型 MRSA に分類される菌株の分離例で予後が不良であり、対策を行うべき菌種であると考えられた。

3) 抗菌薬使用状況の解析に関する研究(村木)

広島県の二次医療圏における経口抗菌薬の使用動向については公表に向けた準備を進めている。使用動向と地域の耐性菌情報とを組み合わせた分析は容易でなく、今後の課題と考えられた。

抗菌薬含有外用薬の使用量は、経口・注射用抗菌薬の 40% を占めていることが明らかになった。年齢や地域別の分析を継続して行っていく予定である。

昨年度本研究で構築したカルバペネム使用の予測式および抗菌薬適正使用支援スコアの活用に向けた調査は、新型コロナウイルスの流行により実施が容易でなく、方向性の検討を要している。

4) 適正な抗菌薬選択のための Diagnostic Stewardship (DS) に関する研究(清祐)

DS ガイド案の作成においては、検体提出時のチェック表や、検査結果の具体的な報告例を盛り込むことで、活用に向けた工夫を重ねている。また達成度評価による振

り返りを可能にし、人材育成につながるガイドをめざすこととした。検査の標準化を目指す上で課題となる外部委託検査については、現状調査を継続して行い、その結果に基づいた対応を検討する予定である。

D. 考察

高齢者施設における薬剤耐性菌の広がりを初年度に引き続き検討してきた。調査を行う施設数を増加するとともに、分子疫学解析による薬剤耐性機構の評価を重ねた。昨年度は予想を超える頻度で、高齢者施設入所者が薬剤耐性菌を保菌していることが明らかになったが、施設数を増加した本年度においても広島、神奈川、愛知県と複数の地域で同様の結果であった。すなわち高齢者施設における薬剤耐性菌の広がりは全国的な傾向と言って良い。

さらに分離菌の基礎的な解析により、同一施設内で同一の genotype の ESBL 産生菌が水平伝播していることを示唆する結果も出たことから、高齢者施設での施設内伝播が高率に耐性菌分離の原因とする根拠が得られた。感染防止対策加算を算定する医療機関では適切に行われている薬剤耐性菌の施設内感染対策と比較して、何らかの課題があると推察する。

実際に高齢者施設に調査に入って気づくのは、感染管理認定看護師などの専門家が不在であり、所謂ローカルルールによる感染対策を行っている場合が多い。感染対策のマニュアルが存在しない場合もあり、フロアによって対策が異なるなど、職員教育の標準化が困難な様子が見て取れる。

本研究班で検討対象としている腸内細菌科細菌は、便中に多く存在するため、消化器関連のケア（経腸栄養、汚物処理など）が水平伝播の主な原因と考えられるが、経腸栄養の注入用シリンジやチューブの再利用、おむつ交換や陰部洗浄における个人防护具の未交換など、施設内水平伝播の原因となり得るケアが容易に散

見される。職員教育のみならず、各種医療材料などに必要なコストが課題の一つと推察する。

上昇し続ける国民医療費対策として、様々な施策が取られている中で、高齢者施設への新たな支出は容易でない。何にコストが必要で、その根拠はどこにあるのか、費用対効果として期待するアウトカムは何なのかを明らかにしない限り、財源の捻出は難しいと考える。

そこで本研究班では、多職種の強みを生かして、複数の視点から問題点を明らかにし、高齢者施設で薬剤耐性菌に関して今何が起きているのか、どうすれば良いのか、その結果何が期待できるのかを根拠を持って提示し、政策提言することを目的としている。

今年度までで薬剤耐性菌の広がり施設内水平伝播に加え、抗菌薬適正使用や検査の適正化・標準化の方向性が明らかになった。そして対策に財源を投入することで期待できるアウトカムとして、重要な知見を得ることができた。薬剤耐性菌分離例における予後への影響である。

口腔内 ESBL 産生菌の分離が生存期間に有意に関係することは、重要な発見である。また市中型 MRSA における毒素産生遺伝子の存在と死亡率との関係も、薬剤耐性菌対策における地域連携の重要性を示すものである。今後の施設と検討対象者数の増加により、今回有意差に至らなかった便中の耐性菌など、より多くの相関関係が期待できると考える。

E. 結論

高齢者施設入所者は市中に比較して高率に薬剤耐性菌を保菌しており、その原因は施設内水平伝播と推察される。地域内で比較的特定の遺伝子型が広がっているが、基本的には施設毎の問題と考えられる。地域毎の抗菌薬使用状況の適正化は重要で、スコア化など標準化のツールを用いることが望ましい。活用可能な検査の適正化ガイドが抗菌薬適正使用に有用である

ことが示唆される。そして高齢者施設における薬剤耐性菌対策は、入所者の予後改善に寄与することが期待できる。本研究班の最終年度に向け、根拠のある政策提言につなげていきたい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi E, Yamaguchi K, Nagaoka R, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Yokozaki M, Ohge H, Hamada H, Hattori N Concomitant emphysema might increase the false-negative rate of urinary antigen tests in patients with pneumococcal pneumonia: results from a retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*40(4); 871-877, 2021.
- 2) Yu L, Kitagawa H, Kayama S, Hisatsune J, Ohge H, Sugai M. Complete Genome Sequence of *Aeromonas caviae* Strain MS6064, a mcr-3-Carrying Clinical Isolate from Japan. *Microbiol Resour Announc.* 10(9); e01037-20.2021.
- 3) Kitano H, Shigemoto N, Koba Y, Hara T, Seiya K, Omori K, Shigemura K, Teishima J, Fujisawa M, Matsubara A, Ohge H. Indwelling catheterization, renal stones, and hydronephrosis are risk factors for symptomatic *Staphylococcus aureus*-related urinary tract infection. *World J Urol.* 39(2); 511-516, 2021.
- 4) 11. Kitagawa H, Mori M, Hara T, Kashiyama S, Shigemoto N, Ohge H. Effectiveness of pulsed xenon ultraviolet disinfection for *Clostridioides (Clostridium) difficile* surface contamination in a Japanese hospital *Am J Infect Control.* 49(1); 55-58, 2021.
- 5) Ohge H, Mayumi T, Haji S, Kitagawa Y, Kobayashi M, Kobayashi M, Mizuguchi T, Mohri Y, Sakamoto F, Shimizu J, Suzuki K, Uchino M, Yamashita C, Yoshida M, Hirata K, Sumiyama Y, Kusachi S; Committee for Gastroenterological Surgical Site Infection Guidelines, the Japan Society for Surgical Infection. The Japan Society for Surgical Infection: guidelines for the prevention, detection, and management of gastroenterological surgical site infection, 2018. *Surg Today.* 51(1); 1-31, 2021.
- 6) Kitagawa H, Mori M, Kawano R, Hara T, Kashiyama S, Hayashi Y, Sasabe Y, Ukon K, Shimokawa N, Nomura T, Omori K, Shigemoto N, Shime N, Ohge H. Combining pulsed xenon ultraviolet disinfection with terminal manual cleaning helps reduce the acquisition rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control.* 29; S0196-6553(21)00053-5, 2021.
- 7) Kawabe A, Muraki Y, Inose R, Kusama Y, Goto R, Ebisui A, Ishii S, Ishikane M, Ohge H, Ohmagari N. Trends of Antifungal Use Based on Sales Data in Japan from 2006 to 2015. *Biol Pharm Bull.* 43(8); 1248-1252, 2020.

- 8) Kaiki Y, Kitagawa H, Hara T, Nomura T, Omori K, Shigemoto N, Takahashi S, Ohge H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination of hospital-use-only mobile phones and efficacy of 222-nm ultraviolet disinfection. *Am J Infect Control*. 10; S0196-6553(20)30993-7, 2020.
- 9) Nakamori M, Hosomi N, Nishi H, Aoki S, Nezu T, Shiga Y, Kinoshita N, Ishikawa K, Imamura E, Shintani T, Ohge H, Kawaguchi H, Kurihara H, Wakabayashi S, Maruyama H. Serum IgG titers against periodontal pathogens are associated with cerebral hemorrhage growth and 3-month outcome. *PLoS One*. 15(10); e0241205, 2020.
- 10) Shiga Y, Hosomi N, Nezu T, Nishi H, Aoki S, Nakamori M, Ishikawa K, Kinoshita N, Imamura E, Ueno H, Shintani T, Ohge H, Kawaguchi H, Kurihara H, Wakabayashi S, Maruyama H. Association between periodontal disease due to *Campylobacter rectus* and cerebral microbleeds in acute stroke patients. *PLoS One*. 15(10); e0239773, 2020.
- 11) Aoki S, Hosomi N, Nishi H, Nakamori M, Nezu T, Shiga Y, Kinoshita N, Ueno H, Ishikawa K, Imamura E, Shintani T, Ohge H, Kawaguchi H, Kurihara H, Maruyama H. Serum IgG titers to periodontal pathogens predict 3-month outcome in ischemic stroke patients. *PLoS One*. 15(8); e0237185, 2020.
- 12) Kitagawa H, Tadera K, Hara T, Kashiyama S, Mori M, Ohge H. Efficacy of pulsed xenon ultraviolet disinfection of multidrug-resistant bacteria and *Clostridioides difficile* spores. *Infect Dis Health*. 25(3); 181-185, 2020.
- 13) Hara T, Suzuki H, Oyanagi T, Koyanagi N, Ushiki A, Kawabata N, Goto M, Hida Y, Yaguchi Y, Tamai K, Notake S, Kawashima Y, Sugiyama A, Uemura K, Kashiyama S, Nanmoku T, Suzuki S, Yamazaki H, Kimura H, Kunishima H, Ohge H. Clinical evaluation of a non-purified direct molecular assay for the detection of *Clostridioides difficile* toxin genes in stool specimens. *PLoS One*. 15(6); e0234119, 2020.
- 14) Maeda M, Muraki Y, Anno Y, Sawa A, Kusama Y, Ishikane M, Ohmagari N, Ohge H. Development of the predicted and standardized carbapenem usage metric: Analysis of the Japanese Diagnosis Procedure Combination payment system data. *J Infect Chemother*. 26(6); 633-635, 2020.
2. 学会発表
- 1) 木場 由美子, 田寺 加代子, 原 稔典, 長岡 里枝, 中岡 裕輔, 檜山 誠也, 北川 浩樹, 野村 俊仁, 大森 慶太郎, 繁本 憲文, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. 薬剤感受性検査から考えるスクリーニング検査の実際. 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2021年1月-2月, WEB.
- 2) 長岡 里枝, 北川 浩樹, 檜山 誠也, 木場 由美子, 田寺 加代子, 原 稔典, 中岡 裕輔, 野村 俊仁, 大森 慶太郎, 繁本 憲文, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. *Eggerthella lenta* 菌血症の臨床学的特徴. 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2021年1月-2月, WEB.
- 3) 中岡 裕輔, 北川 浩樹, 木場 由美子, 檜

- 山 誠也, 田寺 加代子, 原 稔典, 長岡 里枝, 野村 俊仁, 大森 慶太郎, 繁本 憲文, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. *Actinotignum schaalii* 菌血症の臨床学的特徴. 第 32 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 2021 年 1 月 -2 月, WEB.
- 4) 森 美菜子, 北川 浩樹, 大毛 宏喜. *C.difficile* 感染対策の取り組み. 第 33 回日本外科感染症学会総会学術集会, 2020 年 12 月, WEB.
- 5) 盛岡 悠, 大毛 宏喜, 長尾 美紀, 加藤 英明, 小門 諒平, 山田 康一, 山田 尚広, 下野 信行, 貫井 陽子, 吉原 真吾, 坂巻 一平, 野坂 生郷, 久保 有子, 川村 英樹, 藤倉 雄二, 北浦 剛, 八木 哲也. 大学病院における周術期抗菌薬使用の実態. 第 68 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2020 年 11 月, 福岡県福岡市.
- 6) 檜山 誠也, 原 稔典, 長岡 里枝, 田寺 加代子, 木場 由美子, 北川 浩樹, 大森 慶太郎, 繁本 憲文, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. 当院 *Paeruginosa* 経次変化に対する各種条件下アンチバイオグラムの妥当性検証. 第 68 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2020 年 11 月, 福岡県福岡市.
- 7) 田寺 加代子, 木場 由美子, 原 稔典, 檜山 誠也, 北川 浩樹, 北野 弘之, 大森 慶太郎, 繁本 憲文, 横崎 典哉, 大毛 宏喜. *Mycoplasma spp.* および *Ureaplasma spp.* を目的とした検出法の検討. 第 90 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2020 年 11 月, 福岡県福岡市.
- 8) 大森 慶太郎, 北川 浩樹, 野村 俊仁, 繁本 憲文, 久恒 順三, 菅井 基行, 大毛 宏喜. MRSA 菌血症における市中感染型と院内感染型の臨床的特徴の比較. 第 90 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2020 年 11 月, 福岡県福岡市.
- 9) 大毛 宏喜. AMR 対策の地域連携—広島県の取り組み, 第 90 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 63 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 68 回日本化学療法学会西日本支部総会合同学会, 2020 年 11 月, 福岡県福岡市.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

