

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16169

研究課題名(和文)カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の施設内および施設間伝播様式の解明と環境感染制御

研究課題名(英文)Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae intra- and inter-transmission mechanisms and environmental infection prevention

研究代表者

金森 肇 (KANAMORI, Hajime)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：70625318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：大学病院のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)臨床分離株のゲノム解析により同定されたカルバペネマーゼ遺伝子はblaIMP-1であり、主にエンテロバクター属の特定のクローンによって維持されていた。CREや多剤耐性緑膿菌(MDRP)が検出された症例やCOVID-19重症患者の二次感染症例において、病室の環境汚染を評価し、院内拡散防止のため環境衛生を強化することが重要である。海外渡航歴のない小児市中患者から海外型のblaNDM-5を保有する大腸菌が検出された。地域における国内流行型および海外型のCREを探知するために、サーベイランス体制を構築する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

地域のゲノム疫学研究を行い、耐性機序および伝播様式を解明した。医療環境がCREの伝播に関連しており、医療環境表面においてバイオバーデンを減少させるため、紫外線照射装置などの感染予防技術を臨床応用した。全ゲノム解析による伝播様式の解明および環境感染制御は、CREだけでなく、今後新たに出現する可能性のある薬剤耐性菌を制御する上で重要な感染予防戦略である。本研究から得られた知見を他の地域の医療施設に応用することで、日本の薬剤耐性対策の向上につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：The carbapenemase gene identified by genomic analysis of clinical isolates of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) at a university hospital was blaIMP-1 which was mainly maintained by certain clones of Enterobacter cloacae complex. To prevent healthcare-associated infections among cases in which CRE and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa (MDRP) were detected or secondary infections in a critically ill patient with COVID-19, it is important to evaluate the contamination status of environmental surfaces in patient rooms and to enhance environmental hygiene. blaNDM-5-producing Escherichia coli was detected from a pediatric patient with no history of overseas travel. Establishment of regional surveillance system is necessary to detect endemic and imported strains of CRE.

研究分野：感染症内科学

キーワード：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 カルバペネマーゼ 医療環境 環境感染制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)はカルバペネム系薬剤及び広域βラクタム剤に対して耐性を示す大腸菌や肺炎桿菌などの腸内細菌科細菌である。CREによる感染症は、肺炎、血流感染症、尿路感染症、手術部位感染症、膿瘍等さまざまな感染症を起こすが、多くは治療困難であり、特に菌血症で死亡率が極めて高いとされる。

(2)CREによる医療関連感染や集団感染事例が世界中で報告されており、国境を越えてこれらの耐性菌や耐性遺伝子が拡散しつつある。CREにおけるカルバペネム耐性は、カルバペネム系抗菌薬分解酵素である各種カルバペネマーゼの産生(海外ではNDM型、KPC型、OXA-48型、日本ではIMP型が多い)、あるいは他のβラクタマーゼの産生と細胞膜透過性低下(外膜ポーリン変異など)の組み合わせによって獲得されるものが知られている。カルバペネマーゼ遺伝子は、プラスミド上に存在することが多く、接合伝達などにより腸内細菌科の同菌種および他菌種に伝播し拡散することがあるため、感染対策を困難にさせている。

2. 研究の目的

(1)CREの全ゲノム解析を行うことで、施設内および施設間の両側面からCREやカルバペネマーゼ遺伝子の伝播メカニズムを解明する

(2)CREの感染伝播における医療環境の役割および環境感染制御策の有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)大学病院に入院患者由来のCRE臨床分離株を収集した。CREに対する各種抗菌薬の薬剤耐性を調査するために、薬剤感受性試験を行った。地域で流行しているカルバペネマーゼ遺伝子および型別を決定した。次世代シーケンサーの特徴を活かしてCREの薬剤耐性の地域特性や流行クローンを同定し、国内外の比較検討を行った。

(2)医療環境表面がCREのリザーバーとして患者への伝播にどのように関係しているのかを解明するため、CRE感染症および保菌の患者病室において環境表面からサンプルを収集し、医療環境表面のCRE汚染の有無を調査した。また、CREが実際に検出された患者病室において紫外線照射装置を使用し、CREの殺菌効果を評価した。

4. 研究成果

(1)2018年1月～12月において、大学病院のCRE感染症および保菌の患者由来のCRE 34株を収集した。微量液体希釈法により薬剤感受性試験を行い、各種抗菌薬の最小発育阻止濃度を決定した。CRE臨床分離株からDNA抽出を行い、特異的なPCRプライマーを用いてカルバペネマーゼ遺伝子を検出した。カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE) 3株(すべて*E. cloacae*)に対して次世代シーケンサーを用いて全ゲノム解析を行った。*In silico* MLSTを行い、シーケンスタイプ(ST)を決定した。次世代シーケンサーの特徴を活かしてカルバペネマーゼ遺伝子の型別、その他の耐性遺伝子、プラスミドのレプリコンを網羅的に検索した。また、大学病院における2019年1月から2020年12月までの2年間にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感

染症および保菌の患者から検出された CRE 70 株 (*Enterobacter aerogenes* 41 株、*Enterobacter cloacae* 27 株、*Klebsiella pneumoniae* 2 株) を対象とした。CPE は 12 株で、菌種毎の内訳は *E. cloacae* ST252 9 株、ST730 1 株、ST742 1 株、*K. pneumoniae* ST985 1 株であった。いずれも *bla*_{IMP-1} を保有していた。*bla*_{IMP-1} を保有する CPE の伝播は、主に *E. cloacae* ST252 および ST730 によって維持されていた。院内の CPE ゲノム解析により特定のクローンおよびプラスミドを介したカルバペネマーゼ遺伝子の菌種内および菌種間の伝達が示唆された。

(2) 薬剤耐性菌で汚染された病室内環境は医療関連感染の原因となりうるため、医療機関としてはこのような海外からの高度耐性菌の持ち込み例が生じた場合、その拡散を防ぐため適切な感染対策を講じる必要があるが、持ち込まれた多剤耐性菌がその後院内のどのような環境に定着し、どのような経路で他患者に伝播していくかについては不明な点が多い。東南アジアでの脳外科手術歴のある患者で、コリスチン以外の全ての抗菌薬に耐性を示す多剤耐性緑膿菌による髄膜炎症例に対して、病室の環境汚染について評価し、院内拡散防止のため紫外線 (UV-C) 照射を用いた環境浄化を行った。

(3) カルバペネム耐性菌による医療関連感染や集団感染事例が世界中で報告されている。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行下においても医療施設では薬剤耐性菌による医療関連感染が報告されており、薬剤耐性対策は重要である。体外式膜型人工肺 (ECMO) を使用した COVID-19 重症患者において CRE と MDRP による二次感染事例を経験した。ECMO が装着された患者は、多剤耐性菌の感染リスクであり、二次感染は死亡リスクの増加と関連している。カルバペネム耐性菌の院内拡散防止のため紫外線 (UV-C) 照射装置による環境浄化を行った。カルバペネム耐性菌による二次感染を予防するために、COVID-19 重症患者における院内感染対策の確立や抗菌薬適正使用支援が必要と考えられた。

(4) 海外渡航歴のない小児患者から、海外型の NDM 産生大腸菌が検出されたため、臨床分離株のゲノム解析を行い、NDM-5 産生大腸菌 ST410 と同定された。高齢者で国内感染例が報告されているが、海外渡航歴のない小児市中患者においては国内で初めて検出され、地域において潜在的な拡散の可能性が示唆された。市中における海外型の CPE の蔓延を阻止するために、サーベイランス体制を構築する必要がある。

(5) 水回りの環境や水を使用する器具の汚染は微生物の温床となりうるが、シンクや排水管に関連した CRE のアウトブレイクも報告されており、水回りの環境制御が重要である。血液透析患者における水系感染症について文献調査を実施したところ、主に感染予防策と透析で使用する水の管理の不備が関与していた。ICU における血液透析患者の透析用ドレーンおよびシンクから KPC 産生腸内細菌科細菌が検出され、ドレーンの不適切な使用との関連が報告されていた。血液透析患者のケアにおいて、特に手指衛生、無菌操作、清掃・消毒、水の管理などの感染予防策を徹底することが重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Baba Hiroaki, Kanamori Hajime, Katsumi Makoto, Sato Takami, Chida Takae, Ikeda Shinobu, Suzuki Yuki, Yano Hisakazu, Tokuda Koichi	4. 巻 28
2. 論文標題 A case of meningitis due to extensively drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> imported through medical evacuation: genomic and environmental investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Travel Medicine	6. 最初と最後の頁 taab047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jtm/taab047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Baba Hiroaki, Kanamori Hajime, Seike Issei, Niitsuma-Sugaya Ikumi, Takei Kentaro, Oshima Kengo, Iwasaki Yudai, Ogata Yuko, Nishimaki Hirona, Konno Daisuke, Shiga Takuya, Saito Koji, Tokuda Koichi, Aoyagi Tetsuji	4. 巻 10
2. 論文標題 Multiple Secondary Healthcare-Associated Infections Due to Carbapenem-Resistant Organisms in a Critically Ill COVID-19 Patient on Extensively Prolonged Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support-A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 19～19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/microorganisms10010019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kanamori Hajime, Weber David J, Flythe Jennifer E, Rutala William A	4. 巻 9
2. 論文標題 Waterborne Outbreaks in Hemodialysis Patients and Infection Prevention	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Open Forum Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 ofac058
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ofid/ofac058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 馬場啓聡, 金森肇, 勝美真琴, 佐藤貴美, 石川恵子, 鈴木未希, 千田貴恵, 池田しのぶ, 徳田浩一
2. 発表標題 海外からの多剤耐性緑膿菌の持ち込み症例における病室内環境調査と院内伝播防止に関する検討
3. 学会等名 第35回日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hajime Kanamori; Yuko Makino; Hiroaki Baba; Kendo Oshima; Tetsuji Aoyagi; Koichi Tokuda; Shiro Endo; Hisakazu Yano; Mitsuo Kaku
2. 発表標題 Longitudinal genomic analysis of IMP-1 metallo-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae at a tertiary care hospital in Northeast Japan
3. 学会等名 30th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroaki Baba; Hajime Kanamori; Makoto Katsumi; Takami Sato; Keiko Ishikawa; Takae Chida; Shinobu Ikeda; Koichi Tokuda
2. 発表標題 Genomic and environmental investigation of hospital room occupied by an imported case of meningitis due to extensively drug-resistant (XDR) <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
3. 学会等名 30th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須田那津美, 桜井博毅, 谷河翠, 徳田浩一, 金森肇
2. 発表標題 便培養からNDM産生Escherichia coliが検出された小児市中患者の一例
3. 学会等名 第36回日本環境感染学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金森肇
2. 発表標題 医療環境対策に関する最近のトピックス
3. 学会等名 第8回日本感染管理ネットワーク学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金森肇
2. 発表標題 医療現場における薬剤耐性(AMR)対策:エビデンスに基づく実践
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金森肇
2. 発表標題 環境汚染と消毒
3. 学会等名 第68回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第66回日本化学療法学会東日本支部総会・合同学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------