

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10596

研究課題名(和文) 抗菌薬耐性菌の多施設全県サーベイランスと細菌学的解析による伝播リスク評価法の開発

研究課題名(英文) Multicenter countywide surveillance of antimicrobial-resistant bacteria and development of a method to assess the risk of transmission through bacteriological analysis

研究代表者

徳田 浩一 (Tokuda, Koichi)

東北大学・大学病院・准教授

研究者番号：10518400

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)：これまで宮城県では調査されていなかった県内のMRSAおよびCREの研究を行い、明らかとなった疫学および細菌学的情報を全国学会で発表した。

また、分析し得た約3000株のCREを抗菌薬の感受性に基づいて解析した結果、セフトジジムとセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウムの二剤に対してともに耐性であった場合に、そのCREがカルバペネム系薬剤を不活化する酵素を産生する、カルバペネム-ゼ産生腸内細菌目細菌(CPE)である可能性が高いことを見出した。本手法によってCREからCPEをスクリーニングした場合の精度は、感度100%、特異度46%という良好な結果となり、本手法が有用であること検証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで宮城県で明らかにされていなかったMRSAおよびCREについて、分布などの疫学情報や毒素および耐性遺伝子などの細菌学的情報が明らかとなった。また、全国においても検出例が稀とされている耐性菌であるNDM-5メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌が仙台市内の医療機関で探知され、抗菌薬適正使用や公衆衛生上の価値は高いと考えられる。

本研究の成果としてあらたに見つかったセフトジジムとセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウムの二剤の感受性結果に注目したスクリーニングは、現場の労力を削減して効率化を図ることのできる有用かつ簡便なスクリーニング手法であり、社会的意義は高いと思われる。

研究成果の概要(英文)：We conducted research on MRSA and CRE in Miyagi Prefecture, which had not previously been investigated in Miyagi Prefecture, and presented the epidemiological and bacteriological information we obtained at a national conference.

The results of antimicrobial susceptibility analyses of approximately 3,000 CRE isolates showed that CRE resistant to ceftazidime and cefoperazone sodium sulbactam sodium could be carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), which produce enzymes that inactivate carbapenems, when they are both resistant to ceftazidime and cefoperazone sodium sulbactam sodium. This method was used to identify CREs that were resistant to both carbapenem sodium and sodium bicarbonate. The accuracy of this method for screening CRE for CPE was excellent, with a sensitivity of 100% and specificity of 46%, which verified the usefulness of this method.

研究分野：感染制御学

キーワード：薬剤耐性菌 サーベイランス 薬剤耐性遺伝子 スクリーニング 抗菌薬適正使用

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2016年4月に始まった薬剤耐性(AMR)対策アクションプランでは、医療現場における抗菌薬の不適正使用の積極的な見直しをはじめとして、抗菌薬耐性菌の抑制および抗菌薬の将来への温存を達成するための、効果的・実践的な対策が医師と医療機関に求められている。

### 2. 研究の目的

本研究は、当講座が主体となり宮城県で実施されている抗菌薬耐性菌および抗菌薬に関する県全域サーベイランスを発展させ、参加医療施設から菌株を収集し、遺伝子タイピングや薬剤耐性遺伝子、バイオフィーム形成能などの細菌学的解析を実施することにより、県内における種々の抗菌薬耐性菌の広がりに関する疫学的・細菌学的解析を行い、地域内伝播のメカニズムとリスク因子を解明する。さらに、国内さまざまな地域でも応用可能な、高リスク株のスクリーニング方法を開発し、抗菌薬耐性菌抑制のために必要な、地域の特性に合わせた抗菌薬使用方法を提案することにより、医師の抗菌薬適正使用の推進を目指すことを目標としている。

### 3. 研究の方法

前述の県全域サーベイランスには、現在約40の医療機関が参加し、各医療機関のMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)、CRE(カルバペネム耐性腸内細菌目細菌)、MDRP(薬剤耐性緑膿菌)などの薬剤耐性菌検出状況や、カルバペネム系薬・抗MRSA薬などの抗菌薬使用状況に関する情報が集計・分析されている。

本研究においては、県内の多くの地域における医療機関から薬剤耐性菌を譲渡いただき、薬剤耐性菌の検出状況を調査し、さらに各々の医療圏を比較することにより、耐性菌伝播リスクの分析と抗菌薬適正使用の推進に向けた対策の構築を行う。

CREやMDRPなどは、本県で実施されている県全域サーベイランスシステムで構築されたネットワークを活用し、これらの細菌が検出された場合は大学病院に菌株を集約し、POT(PCR-based open reading frame typing)法解析による遺伝子タイピングやPCR(Polymerase Chain Reaction)法による耐性遺伝子の解析を実施する。本手法により、地域ごとの検出菌の特徴や地域内伝播に関わる因子を調査し、地域内伝播しやすい高リスク株の特徴を分析するとともに、地域内伝播リスクの高い菌株について簡便なスクリーニング方法を確立する。

#### 宮城県全域サーベイランスシステム

抗菌薬(カルバペネム系薬、抗MRSA薬など)の処方に関する情報

薬剤耐性菌の検出に関する情報

薬剤耐性菌の東北大学病院への集約

#### 〔疫学調査〕

サーベイランスシステムによる薬剤耐性菌  
検出状況と抗菌薬使用量の情報収集

#### 〔細菌学的調査〕

薬剤耐性菌(MDRP・CRE・MRSA等)  
の菌株の参加医療機関からの収集

- 各地域内の薬剤耐性菌の拡がりの分析
- 各地域のカルバペネム系抗菌薬と抗MRSA薬の処方の特徴を把握
  - ◇ 参加40施設との共同調査
- 県全体の薬剤耐性菌の拡がりを分析
  - データ収集
  - 疫学分析

- 薬剤耐性菌の遺伝子タイピング
  - ◇ POT法
- 薬剤耐性遺伝子の解析
  - ◇ PCR法
    - 菌株収集
    - 細菌学的分析

- 疫学情報と細菌学的情報を分析し、地域内外において拡散リスクの高い菌株の県内分布パターンを分析し、伝播を防止するための対策を講じる
- 伝播しやすい高リスク菌株のスクリーニング方法を確立する
  - 解析結果の総合的な評価
  - 新たなスクリーニング方法の確立

#### 4. 研究成果

これまで調査されていなかった県内の MRSA に関して、疫学情報と細菌学的情報を明らかにし、全国学会で発表した<sup>1</sup>。同様に、これまで調査されていなかった県内の CRE に関しても研究を行い、明らかとなった疫学情報と細菌学的情報を全国学会で発表した<sup>2</sup>。また、本調査の過程の中で、NDM-5 メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌が仙台市内の医療機関で探知され、当該医療機関が全国学会で発表した。

また、分析し得た約 3000 株の CRE を、抗菌薬の感受性にもとづいて解析した結果、セフトラジムとセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウムの二剤に対してともに耐性であった場合に、その CRE がカルバペネム系薬剤を不活化する酵素を産生する、カルバペネム-ゼ産生腸内細菌目細菌(CPE)である可能性が高いことを見出した。本手法によって CRE から CPE をスクリーニングした場合の精度は、感度 100%、特異度 46%という良好な結果となり、本手法が有用であること検証された。すなわち、CRE が検出された場合に 2 剤の抗菌薬に対する感受性試験の結果を評価することによって、78.6%の株をカルバペネム-ゼ確認試験の対象外にできると考えられた。本結果は非常に重要であり、現場の労力を削減して効率化を図ることのできる有用なスクリーニング手法として、論文化して投稿する準備中である。

#### 〔発表学会〕

1. 「宮城県におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の疫学および細菌学的調査」. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 (2022 年 1 月)

2. 「宮城県におけるカルバペネム耐性菌の疫学調査」. 第 33 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 (2022 年 1 月)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木 博也, 森下 啓, 鈴木 寿樹, 久道 周彦, 勝見 真琴, 徳田 浩一, 眞野 成康
2. 発表標題 宮城県における耐性菌サーベイランス2020
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 貴美, 鈴木 博也, 牧野 祐子, 勝見 真琴, 阿部 裕子, 藤巻 慎一, 徳田 浩一
2. 発表標題 宮城県におけるカルバペネム耐性菌の疫学調査
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧野 祐子, 勝見 真琴, 佐藤 貴美, 鈴木 博也, 徳田 浩一
2. 発表標題 宮城県におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の疫学および細菌学的調査
3. 学会等名 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2022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
研究分担者	吉田 眞紀子  (Yoshida Makiko)  (10543225)	東北大学・大学病院・助教    (11301)	

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
---------	---------