

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19450

研究課題名(和文)カルバペネム耐性菌感染症の実態を明らかにするための多施設共同研究

研究課題名(英文)Multicenter study to clarify infections caused by carbapenem-resistant bacteria

研究代表者

齋藤 翔(SAITO, SHO)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・国際感染症センター 医師

研究者番号：40809274

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：2019年度、本研究開始にあたり研究体制の構築を行った。当施設、藤田医科大学、東京大学、成田赤十字病院、京都大学、横浜市立大学との協体制を構築し、各施設の倫理委員会による承認取得を進め、規約などの運営体制を整えた。その後さらに5施設がネットワークに加わり、2022年3月の時点で639株のカルバペネム耐性菌菌株を収集した。さらにカルバペネム耐性菌への感染/保菌が確定した患者については詳細な臨床情報の収集を開始し、389例の収集を完了した。解析の結果、日本国内におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌、非発酵菌の30日死亡率は30%、21.8%に上り、患者に与える影響の大きさが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により日本国内におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌の30日死亡率は30%、カルバペネム耐性非発酵菌の死亡率は21.8%に上るため患者に与える影響が大きいという実態を明らかにした。また腸内細菌目細菌、非発酵菌ともにアミノグリコシド系抗菌薬の感受性率が高いため、治療のオプションとなりえらると思われた。

研究成果の概要(英文)：In 2019, we established a research network; Multi-Drug Resistant organisms clinical research network (MDRnet). A cooperative framework was established with our institution, Fujita Health University, the University of Tokyo, Japanese Red Cross Narita Hospital, Kyoto University, and Yokohama City University Hospital, and approval was obtained from the Ethics Committee of each institution, and an operational structure was put in place. Five more institutions have since joined the network, and as of March 2022, 639 carbapenem-resistant strains have been collected. In addition, detailed clinical information on patients with confirmed infection or carriage of carbapenem-resistant strains was started, and collection of 389 cases was completed. The analysis revealed that the 30-day mortality rates of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and non-fermentative bacteria in Japan amounted to 30% and 21.8%, respectively, indicating the significant impact of carbapenems on patients.

研究分野：感染症

キーワード：カルバペネム耐性 薬剤耐性 IMP カルバペネマーゼ 臨床情報

1. 研究開始当初の背景

抗菌薬に抵抗性を持つ薬剤耐性菌が世界中で大きな問題となっており、その中でも特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌は米国疾病対策予防センター (CDC) から「悪夢の耐性菌」と呼ばれ世界中の医療関係者に脅威を与えている。カルバペネム耐性菌はカルバペネム以外の抗菌薬にも耐性を示し治療に難渋することも多いため海外からの報告では菌血症の死亡率が 54% に及ぶと報告され、コンセンサスが得られた治療方法も確立されていない。

さらに、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌は保菌のみである場合、膀胱炎などの軽症の感染症を引き起こす場合、術後創部感染やカテーテル関連血流感染症などの重傷の感染症を引き起こす場合など、臨床的に様々な表現型を示す。日本においてカルバペネム耐性腸内細菌科細菌に感染した患者がどのような感染症を発症し、どのような転機をたどったかに関するデータは極めて限られている。

2. 研究の目的

これまでペールに包まれていた、日本国内におけるカルバペネム耐性菌感染症の実態を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は多施設共同、前向き、レジストリ研究として実施した。各参加施設の微生物学検査室では抗菌薬適正使用活動の一環として CLSI 判定基準に基づくカルバペネム耐性菌を保存している。これらの菌株が検出された患者すべてが症例登録の対象となる。症例登録は、本研究用に設計された電子症例報告書である REDCap データベース (各参加施設よりリアルタイムにアクセス可能) に入力することで実施する。研究代表者及び各研究協力者はカルバペネム耐性菌が検出された患者の診療情報を 50 項目以上について詳細に収集し、Redcap に入力する。入力の際に付与された研究 ID は、患者を識別できる情報と共に匿名化対応表に転記し、各施設で保管する。REDCap には解析に用いる情報のみを入力し、個人を識別できる情報は入力しない。入力されたデータについては、当センターで検証の上、必要に応じ疑義照会を行いデータの質を担保する。また、カルバペネム耐性菌と比較するためのカルバペネム非耐性菌の臨床情報は項目をそろえて収集する。収集した臨床情報を解析することでカルバペネム耐性菌感染症の実臨床における死亡率、入院日数、ICU 滞在日数、退院時の ADL の変化などの臨床に与えるインパクト明らかにする。

4. 研究成果

収集したデータを用いて解析を行い、カルバペネム耐性菌として緑膿菌、エンテロバクターなどの腸内細菌目細菌に加えてエロモナスが検出されるが、欧米やアジアに多いとされるアシネトバクターはほぼ検出されないことを明らかにした。(表 1)

患者背景としての年齢中央値と男性比は腸内細菌目細菌群で 68 歳 [IQR : 53-74] と 19 名 (63.3%)、非発酵菌群で 72 歳 [IQR : 60-79] と 70 名 (58.8%)、エロモナス群で 78 歳 [IQR : 54-83] と 2 名 (28.6%) であり男性比が高かった。収集した症例エピソードのうち腸内細菌目細菌群が 10 例 (33.3%)、非発酵菌群が 55 例 (46.2%)、エロモナス群の 6 例 (85.7%) が感染症例であった。その他は保菌例であった。腸内細菌目細菌群は病棟で 26 名 (86.7%)、ICU で 3 名 (10.0%)、非発酵菌群は病棟で 100 名 (84.0%)、ICU で 12 名 (10.1%)、エロモナス群は救急科で 5 名 (71.4%)、病棟で 2 名 (28.6%) からカルバペネム耐性菌として検出された。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌に感染した症例における 30 日死亡率は 30%、カルバペネム耐性非発酵菌感染例の場合も 21.8% に上ることを明らかにした (図 1.2)。非発酵菌においては保菌症例においても死亡率が高いため患者背景が影響していると考えられた。また腸内細菌目細菌群では ICU 滞在および挿管例はいなかったが、非発酵菌群ではそれぞれ 5 名 (4.2%) と 4 名 (3.4%) が、エロモナス群では 2 名が ICU 滞在および挿管を行った。

表 1. カルバペネム耐性菌の分布

全15菌種	検出数
緑膿菌	86
腸内細菌科細菌	30
エンテロバクター	11
クレブシエラ	11
ステノトロフォモナス	29
エロモナス	7
その他	4

(2021 米国感染症学会 採択演題より)

図1. 腸内細菌科細菌の死亡率

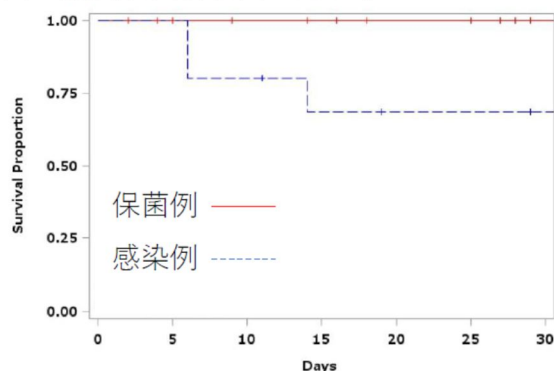
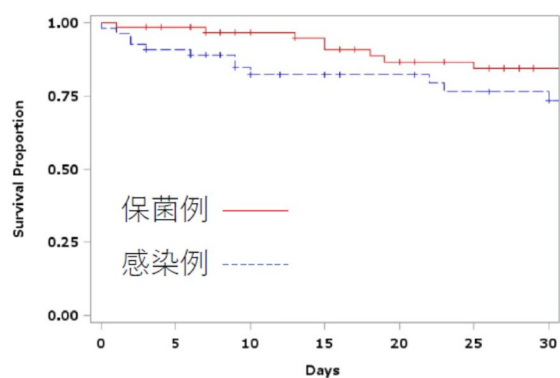


図2. 非発酵菌の死亡率



さらにカルバペネム耐性菌の抗菌薬に対する感受性を調査し、日本国内の腸内細菌科細菌においてはアミカシンやST合剤、緑膿菌はアミカシン、ゲンタマイシン、セフトロザン/タゾバクタム、エロモナスはセファロスポリン系抗菌薬に対する感受性が良い傾向にあり(表2) 今後治療薬として期待できる可能性を示した。

表2. 感受性のよい抗菌薬

	抗菌薬	感受性
腸内細菌科細菌	アミカシン	94.9%
	ST合剤	71.8%
緑膿菌	アミカシン	91.9%
	ゲンタマイシン	86.9%
	セフトロザン/ タゾバクタム	70.9%
エロモナス	セフォタキシム	100%

(2021 日本臨床微生物学会総会 発表演題より)

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 1件）

1. 発表者名 齋藤翔
2. 発表標題 Distribution and associated mortality in carbapenem-resistant gram-negative bacilli in Japan: A multicenter study from Multi-Drug Resistant organisms clinical research network (MDRnet).
3. 学会等名 ID week 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤翔
2. 発表標題 本邦におけるカルバペネム耐性EnterobacteralesおよびAeromonas spp感染/保菌例の薬剤感受性: Multi-Drug Resistant organisms clinical research network (MDRnet) による多施設共同研究
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 齋藤翔
2. 発表標題 本邦におけるカルバペネム耐性Pseudomonas aeruginosaおよびStenotrophomonas maltophilia感染/保菌例の薬剤感受性: Multi-Drug Resistant organisms clinical research network (MDRnet)による多施設共同研究
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
---------------------------	-----------------------	----

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