

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461522

研究課題名(和文) 海外から持ち込まれる多剤耐性菌の感染制御体制の構築

研究課題名(英文) Development of infection control system of multi-drug resistant bacteria from overseas

研究代表者

水野 泰孝 (MIZUNO, YASUTAKA)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80287292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：日本人海外渡航者を対象に渡航前と渡航後で糞便を採取して薬剤耐性菌の検出状況を調査した。対象者の約半数から薬剤耐性菌の一種であるESBL産生菌(extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae)が検出されたが、感染者は全て保菌状態であった。海外長期滞在により、多剤耐性菌の獲得リスクが高まることが証明され、特に南アジアを中心とした開発途上国では顕著に認められた。多剤耐性菌は医療関連感染対策として重要であるだけでなく、輸入感染症としての認識も必要であり、特にリスクの高い地域からの帰国者に対しては感染対策上の注意が必要である。

研究成果の概要(英文)：To clarify the characteristics associated with multi-drug resistant bacteria colonization in Japanese travellers, faecal culture tests were performed before departure and at return in Japanese travellers. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) was detected half of travelers. This study demonstrated that staying abroad increased the risk of multidrug-resistant organism infection, especially in developing countries, primarily in South Asia. For multidrug-resistant organisms, measures against healthcare-associated infections and recognition of overseas-acquired infections are important. Attention should be focused especially on people returning from high-risk areas.

研究分野：熱帯感染症学

キーワード：輸入感染症 薬剤耐性菌 渡航関連感染症 医療関連感染対策 サーベイランス

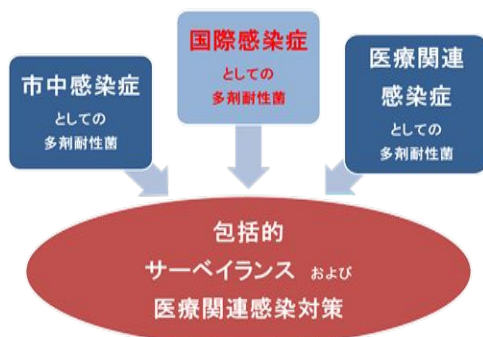
1. 研究開始当初の背景

航空機の発達により世界中の人々が短時間のうちに移動することが可能となった現代社会では、国や地域を越えた病原体の移動、すなわち世界的な感染症の拡大は海外渡航者による影響がきわめて大きいと考えられている。特に 2009 年にメキシコから発生した新型インフルエンザ(H1N1)ウイルスは、1918～1919 年にかけてパンデミックを起こしたスペイン風邪とは比較にならないほどの速さで瞬く間に世界中に蔓延し、我が国においても海外から侵入する病原体に対する危機管理が高まったと感じられた。

海外渡航者の傷病に関する研究は、中世、アフリカや中南米地域の開発途上国を植民地としていた欧州諸国では、熱帯・亜熱帯地域に属する現地で任務を遂行する者に対する熱帯感染症対策から熱帯医学を中核として発展した。これらの領域で扱う感染症は主にマalariaや Dengue 熱など我が国を含めた温帯地域には存在しない感染症であり、欧米諸国を中心とする先進国では、輸入感染症(国際感染症)としての認識で診療および研究が行われている。

このような背景の中で、最近では医療関連感染症の原因となる多剤耐性菌が海外渡航者によって世界に拡散していることが明らかになってきた。アフガニスタンやイラクでの対テロ対策により多くの負傷兵が多剤耐性アンネトバクター(MDRA)による創傷感染症を発症した事例(Clin Infect Dis, 2007)は代表的なものであるが、2010 年に英国人渡航者がインド・パキスタンで感染したと考えられた新たなメタロラクタマーゼ(New Delhi metallo lactamase 1; NDM1)産生菌の英国内への輸入事例が世界的な注目を受けたことは記憶に新しい(Lancet, 2010)。すなわち、多くの熱帯感染症が輸入感染症(国際感染症)として認識されていた時代から、医療関連感染症の原因微生物が輸入感染症(国際感染症)として認識される時代になりつつあり、世界的には CTX-M 型基質拡張型

ラクタマーゼ(extended-spectrum lactamase; ESBL)産生大腸菌や、アジア地域で急速に増加していることが明らかになりつつある MDRA の海外渡航者による輸入例が相次いで報告されている(J Travel Med, 2011)。



我が国ではこれまでに医療関連感染症に関する多くの研究が行われてきたが、主に大学病院や介護老人保健施設等を中心とした医療関連施設における調査研究が中心となっており、市中感染症、特に輸入感染症としての多剤耐性菌保有率や危険因子等を検討した調査研究はきわめて少ない。

研究代表者はこれまでに、国内における輸入熱帯感染症の診療を基盤とした臨床研究を行ってきた経緯から、日本人海外渡航者における多剤耐性菌の保菌状況および疫学的背景を明確にすると同時に、現在のところ国内ではほとんどみられない MDRA、NDM-1 産生菌、KPC 産生菌等、新興耐性菌の保有状況についても解析し、国内で拡散しないようにするための方策を検討し、サーベイランスのさらなる強化を促すことを目的として本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究は海外渡航者によって国内に持ち込まれる多剤耐性菌のサーベイランスを強化するためを行う。

近年、アジア地域を中心に NDM-1 等、新たな医療関連感染症の原因となる多剤耐性菌の出現が世界的に危惧されている。日本人も海外での医療行為等により感染する可能性があり、いわゆる輸入感染症として国内に持ち込まれる事例が今後増加することが予想される。

従って、国内環境における耐性菌保有状況だけではなく、世界各国の耐性菌保有状況も考慮に入れたサーベイランスを強化する必要もある。

このような背景を踏まえ、日本人海外渡航者を対象として、多剤耐性菌の保有状況およびその疫学的背景を明確にし、海外渡航者とともに国内へ持ち込まれる多剤耐性菌に対する医療関連感染対策およびサーベイランスの強化を促すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 帰国後患者の多剤耐性菌検出状況調査

海外から帰国後に東京医科大学病院渡航者医療センターまたは総合診療科を受診し、便培養検査を実施した患者を対象として ESBL 産生菌をはじめとする多剤耐性菌の検出状況を調査した。対象者は主に消化器症状が認められた短期渡航者が中心となった。本業務は病院中央検査部微生物検査室において実施した。当院総合診療科は月間 800-900 名の新患患者の診療実績があり、輸入感染症診療に関しては渡航者医療センターとの連携診療を行っており、同センター開設後の平成 22 年 9 月より平成 24 年 9 月までの期間で後方視的に検討した予備調査では、193 名(男性 101 名、女性 92 名)の輸入感染症が疑われた患者のうち、76 例において便培養検査が実施されており、19 例(25%)で ESBL 産生菌が検出されていた。渡航先で目立ったのはバ

ングラデシュ(7例中4例;57%)とインド(16例中8例;50%)で、両国から帰国した2例のチフス性疾患患者からはいずれもESBL産生大腸菌が検出されていた。南アジア地域の滞在が多剤耐性菌獲得のリスクとなることはこれまでの報告と合致する結果である一方で、ESBL産生チフス菌の検出が起り得る可能性さえをも示唆する結果となった。

(2) 海外渡航後の多剤耐性菌保菌状況調査

6か月以上の海外長期滞後に健康診断を目的として、東京医科大学病院渡航者医療センターを受診し、本研究の内容と主旨を理解し承諾が得られた者に対して便培養検査を実施した。当院における受診者数が十分に得られないことも想定し、申請者が囑託を受けている国際協力機構担当者に対して本研究への協力を依頼し、文書による承諾を得た。同機構該当者は帰国後に全例便培養検査を含めた健康診断を実施しているため、1か月間で平均20名以上からの検体採取が可能であり、継続した検体の収集が期待できると推測した。採取した検体の培養にはESBLスクリーニング培地を含む各種選択培地を使用し、発育したコロニーについてはESBL産生菌以外にもMDRA、NDM-1産生菌、KPC産生菌などの耐性の強い菌種も考慮してMBLスクリーニング検査やHodge変法試験等による精査、さらにはPCR法による遺伝子解析の実施により最終的に菌種を確定した。本業務は大学微生物学講座にて実施した(担当:松本、山口)。

対象者の情報源としては年齢、性別、渡航先、渡航目的、現地での活動または業務内容、滞在期間、現地における医療機関受診の有無、介護施設等の訪問経験の有無等を聴取した。

(3) 海外渡航前の多剤耐性菌保菌状況調査

6か月以上の海外長期滞在の予定があり、東京医科大学病院渡航者医療センターを受診し、本研究の内容と主旨を理解し承諾が得られた者に対して便培養検査を実施した。本検査の目的は、海外渡航による多剤耐性菌獲得の危険因子を評価するための対象群(コントロール)を確保することにあるが、一般健康人における多剤耐性菌保菌状況を評価することにもなり得る。

当センター受診者の多くは渡航前のワクチン接種を希望しており、そのワクチンは1か月間隔で2回接種の後、6か月以降に3回目の接種を実施することが多い。この機会を利用して再診時に便培養検査を実施すれば、少なくとも6か月間は海外生活を送った後での多剤耐性菌暴露状況を評価でき、検体採取のためにわざわざ再診していただく必要もない。国際協力機構においても同様に海外長期滞定の予定がある職員に対して渡航前健康診断の際に便培養検査を実施した。

(4) 海外渡航前後での多剤耐性菌感染状況

初年度の研究計画(2)は継続して実施するが、(3)に該当する対象者が一時帰国をする時期にも該当するため、渡航後の多剤耐性菌暴露状況を確認する目的で便培養検査を再度実施した。渡航前と渡航後に採取した検体より得られた多剤耐性菌検出状況を比較検討し、対象者の疫学的背景から多剤耐性菌の暴露を受ける危険因子を推定した。

特にMDRAに関しては、国内で報告されたアシネトバクターのうちMDRAは僅か0.14%に過ぎないが、2008年の韓国からの輸入症例を発端としたMDRAアウトブレイク事例(福岡県)、2009年の米国からの輸入症例(千葉県)、2010年のアラブ首長国連邦からの輸入症例(愛知県)等を鑑みれば、リスクエリアからの帰国者の治療にあたっては多剤耐性菌の早期検出と医療関連感染対策の強化がきわめて重要な課題であり、今後海外から持ち込まれる可能性のある多剤耐性菌を、国内で拡げないようにするための適切な対応が要求される。このためにも、日本人海外渡航者における多剤耐性菌保有状況を把握することは、世界的な病原体移動の評価にも繋がり、グローバルな感染対策を講じる上でのインパクトは高いと考えた。

(5) 分離された多剤耐性菌の系統解析

上述(4)の結果を実証すべく、国内で分離された多剤耐性菌に対して遺伝子学的な系統解析を行い、特定のクローンと関連した菌株であるのかどうかを検討した。例えばKPC型酵素産生肺炎桿菌の世界的な拡がりには、特定菌株の拡散が関与したとされる報告(Emerg Infect Dis 2010)があることから、海外長期滞在者で分離された株と滞在地における流行株とを比較検討した。本業務は大学微生物学講座にて実施した(担当:松本、山口)。

(6) 輸入耐性菌に関する情報発信・啓発

これまでに明らかにされた事項をもとに、多剤耐性菌は医療関連感染症の原因として重要であるだけでなく、海外から持ち込まれる輸入病原体としても注意と監視が必要なものであるとの認識を高めるべく該当情報を発信し、医療従事者だけではなく一般国民や海外渡航者に対しても市民公開講座などを通じて積極的な啓発活動を行った。本業務は病院感染制御部が中心となって実施した。さらには国際会議や国際学術誌等により世界へ情報発信し、グローバルな多剤耐性菌感染拡大の制御に貢献する。

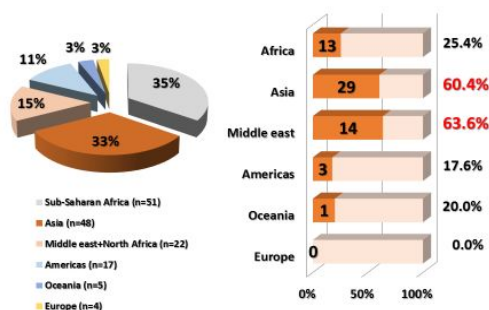
4. 研究成果

(1) 海外渡航後の多剤耐性菌保菌状況調査

6か月以上の長期滞在者 147 名(男性 97 名、女性 50 名；平均年齢 39.0±13.5 歳；中央値 41 歳)であり、多剤耐性菌の検出は 56 例(38.1%)で ESBL 産生菌が 57 例(大腸菌 51 例、肺炎桿菌 4 例、重複感染 2 例) Amp-C 型産生菌が 3 例(全て大腸菌)検出された。検出率が高かったのは中東地域(63.6%；22 名中 14 名)、アジア地域(60.0%；48 名中 29 名)などで、低かったのはアフリカ地域(25.4%；51 名中 13 名)、ラテンアメリカ地域(17.6%；17 名中 3 名)、大洋州地域(20.0%；5 名中 1 名)などであった。

また現地医療機関の受診歴があった者 15 名のうち ESBL 産生菌が検出されたのは 7 名で 47%と高率であった。

渡航地域の分布とESBL産生菌の検出頻度(渡航後のみ)



(2) 分離された ESBL 産生菌の系統解析

ESBL 産生菌が検出された 57 検体を対象として、CTX-M 酵素の解析を行った。解析が可能であったのは 54 検体で、最も頻度が高かったのは CTX-M-15 型で 28 検体、このうちアフリカ地域からが 10 検体、中東地域からが 9 検体、アジア地域からが 8 検体であった。その他のタイプでは CTX-M-14 および CTX-M-27 がいずれも 12 検体であり、アジア地域からがいずれも 10 検体であった。

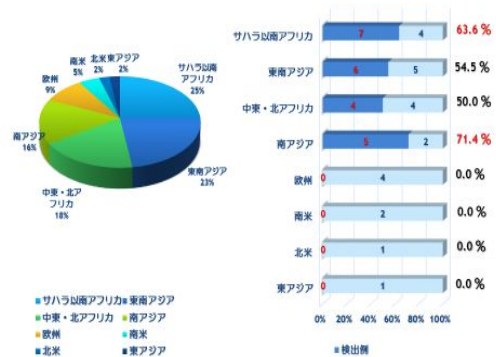
(3) 海外渡航前後での多剤耐性菌感染状況

出発前と帰国後の両方で検体の採取が可能であった渡航者は 52 名であった。渡航先はアジア 21 名、中東 9 名、アフリカ 11 名などで全世界に分布していた。出発前にすでに耐性菌が検出されていたのは 7 名で、5 名は帰国後も同菌の検出が確認され、2 名は耐性菌の検出は認めなかった。出発前に耐性菌の検出を認めなかったのは 45 名で、23 名は帰国後も耐性菌の検出は認めなかったものの、22 名(48.9%)は帰国後に耐性菌が検出された。現地での感染が疑われた事例は南アジア(71.4%)、サハラ以南アフリカ(63.6%)が多く、中米、北米、欧州では認めなかった。

(4) 成果公表

これらの成果は日本感染症学会総会、米国微生物・化学療法学会、市民公開講座等での口演、国際学会誌における発表を行った。

渡航地域の分布とESBL産生菌の検出頻度(渡航前後)



(5) 考察

海外長期滞在により、多剤耐性菌の感染率が高まることが考えられ、特に開発途上国では顕著に認められた。渡航後のみの調査におけるアフリカ地域での ESBL 産生菌の検出頻度が高くはなく、これまでの世界的な研究報告と類似していたが、渡航前後での調査では南アジアに次いで検出頻度が高い結果となった。最近では西アフリカのガーナの教育病院における ESBL 産生菌の検出状況が高まっていることから、今後アフリカ地域におけるさらなる多剤耐性菌の増加が懸念される。

多剤耐性菌は医療関連感染対策として重要であるだけでなく、輸入感染症としての認識も必要であり、特にリスクの高い地域からの帰国者に対しては注意が必要である。

一方で多剤耐性菌の蔓延を最小限に抑えるためには先進国だけではなく、開発途上国も含めた世界的な対策が望まれる。

<引用文献>

Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinan K, Pakkanen SH, Ollgren J, Antikainen J, Kirveskari J. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2015 Mar 15;60(6):837-46

N. Obeng-Nkrumah, K. Twum-Danso, K.A. Kroghelt, M.J. Newman, High levels of extended-spectrum beta-lactamases in a major teaching hospital in Ghana: The need for regular monitoring and evaluation of antibiotic resistance, Am. J. Trop. Med. Hyg.89 (2013) 960-964.

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計1件)

Mizuno Y, Yamaguchi T, Matsumoto T. A first case of New Delhi metallo-β-lactamase-7 in an Escherichia coli ST648 isolate in Japan. J Infect Chemother. 2014 Dec;20(12):814-6. (査読有)
DOI: 10.1016/j.jiac.2014.08.009.
Epub 2014 Sep 3.

〔学会発表〕(計9件)

水野泰孝

輸入感染症の感染対策
第53回日本眼感染症学会 ICD 講習会
平成28年7月3日、東京

水野泰孝

輸入感染症としての薬剤耐性菌 .
第8回 臨床熱帯感染症研究会特別講演、
平成28年2月27日、奈良

松本哲哉

「薬が効かない感染症の時代」がやって
くる . 耐性菌の問題を他人事にはできない
理由 . 第2回日本化学療法学会市民公開
講座 . 平成27年12月19日、東京

Mizuno Y, Yamaguchi T, Matsumoto T.

Multidrug-Resistant Organism
Infection Acquired Overseas:
A Prospective Study in Japanese
Travelers. Interscience Conference of
Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
September 17-21, 2015. San Diego, USA

水野泰孝、山口哲央、松本哲哉 .

日本人渡航者の海外における多剤耐性菌
感染状況 . 第89回日本感染症学会学術講
演会総会、平成27年4月17日、京都 .

Mizuno Y, Yamaguchi T, Matsumoto T.

Global distribution of CTX-M-type
resistant bacteria isolated from
Japanese overseas travelers.
54rd Interscience Conference of
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
September 6-9, 2014, Washington, USA.

Mizuno Y, Yamaguchi T, Matsumoto T.

Global spread of multi-resistant
organism due to international travel.
53rd Interscience Conference of
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
September 17-21, 2013, Denver, USA.

水野泰孝、山口哲央、松本哲哉 .

海外渡航者における多剤耐性菌保有状況 .
第87回日本感染症学会学術講演会総会、
平成25年6月5日、横浜 .

水野泰孝

輸入感染症と感染対策・細菌感染症
第87回日本感染症学会学術講演会 ICD 講
習会、平成25年6月4日、横浜 .

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

水野泰孝

海外に半年以上滞在した人、半数が多剤耐
性菌に感染 . 読売新聞記事 . 平成27年5
月8日掲載

6 . 研究組織

(1)研究代表者

水野 泰孝 (MIZUNO, Yasutaka)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 8 0 2 8 7 2 9 2

(2)研究分担者

松本 哲哉 (MATSUMOTO, Tetsuya)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 1 0 2 5 6 6 8 8

山口 哲央 (YAMAGUCHI Tetsuo)

東京医科大学・医学部・兼任助教

研究者番号 : 1 0 4 0 8 2 3 9