

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K19659

研究課題名(和文) 手洗いの除菌によりカルバペネム耐性緑膿菌を激減させる革新的手法の開発と基礎的研究

研究課題名(英文) Disinfection of sinks in wards reduces the rate of detection of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from patients: development of innovative methodology and basic study

研究代表者

石黒 信久 (Ishiguro, Nobuhisa)

北海道大学・大学病院・准教授

研究者番号：40168216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：病棟の手洗いは、多剤耐性緑膿菌(MDRP)などの耐性菌の温床となっている。そこで、手洗いの除菌を行うことで、手洗いを介した患者へのMDRPの伝播を防止できると考えた。そこで、3つの病棟の手洗いの除菌を2007年から開始すると共に、PCR-based ORF Typing法とMulti-locus Sequence Typing法を用いて、患者から検出されたMDRP菌株の遺伝子相同性解析を行った。手洗いの除菌を開始した2007年を境に、MDRP検出数が激減すると共に、遺伝学的に相同性のあるMDRPの検出も激減した。病棟の手洗いの除菌は、患者へのMDRP伝播防止に有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤耐性菌が世界的に増加しており、その対策が大きな課題となっています。病院の病棟の手洗いは、様々な耐性菌の温床となっていることが知られています。一部の耐性菌は、手洗いを介して患者に伝播している可能性があります。我々は、手洗いの除菌を行うことで、多剤耐性緑膿菌という耐性菌の患者への伝播を抑えることができることを世界に先駆けて見出しました。

研究成果の概要(英文)：The sink drainage systems in wards are considered to be reservoirs for antibiotic-resistant bacteria such as multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP). Disinfection of sinks in wards might prevent the transmission of MDRP to patients, and the rate of detection of MDRP from patients might therefore be reduced. Disinfection of sinks in three wards was started in 2007, and genotypes of MDRP were analyzed using PCR-based ORF typing and multi-locus sequence typing. After starting the disinfection in 2007, the rate of detection of MDRP from patients was markedly reduced and genetically homologous MDRP strains almost disappeared. Disinfection of sink drainage systems in wards is effective for preventing transmission of MDRP to patients.

研究分野：感染症学

キーワード：緑膿菌 手洗い 除菌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、国際的に大きな課題となっている。緑膿菌は「日和見病原体」と呼ばれることもあり、免疫力の低下した患者に感染症を起こす代表的な病原体として知られている。また、緑膿菌は抗菌薬の曝露によって容易に耐性化し、一旦抗菌薬に耐性化すると使用可能な抗菌薬の選択肢が狭まるために、抗菌薬の使用には細心の注意が必要となる。

カルバペネム系抗菌薬は極めて広い抗菌スペクトルを有するβ-ラクタム系抗菌薬であり、耐性菌への最終兵器的な存在であるが、カルバペネム耐性緑膿菌の増加(2014年のJANIS集計では緑膿菌の20%がカルバペネム非感受性)が問題となっている。2016年4月、厚生労働省により薬剤耐性(AMR)アクションプランが決定された。その成果指標の一つに「緑膿菌のカルバペネム耐性率を2020年までに10%以下にする」ことが挙げられている。

カルバペネム耐性緑膿菌のなかでも、カルバペネム系抗菌薬に加えてフルオロキノロン系抗菌薬とアミノグリコシド系抗菌薬の3系統の抗菌薬に耐性を示す緑膿菌は多剤耐性緑膿菌(MDRP)と定義されている。MDRPはほとんどの抗菌薬に耐性であるため、一旦感染症を起こすと治療が困難である。MDRP感染症の死亡率は通常の緑膿菌感染症の2~5倍という報告もある。病棟でMDRPの伝播・拡大(アウトブレイク)がおこると、MDRP感染症の難治性とその死亡率の高さから大きな問題となることが多い。

病棟におけるMDRPの伝播・拡大を防ぐためには、患者を個室に収容した上で、スタッフは入室時にガウンやエプロンと手袋を着用する等の接触感染対策が基本となる。緑膿菌は湿潤環境を好むことから、手洗い等の水廻りがMDRPの温床となっているが、水廻りの除菌を行うことによって患者からのMDRP検出を減少させたとの報告はない。

2. 研究の目的

入院患者からMDRP検出が多い病棟では、病棟の手洗いを介してMDRPの伝播が起きており、手洗いの除菌を行うことで患者へのMDRP伝播を阻止することができ、その結果として、入院患者からのMDRP検出を減少させることができるという仮説を立てた。本研究の目的は、この仮説を検証することにある。

3. 研究の方法

(1) MDRP 菌株の収集

2005年以降、3つの病棟に入院中の患者から検出されたMDRP菌株をマイクロバンク(イワキ株式会社)を用いて-70度で保管した。

(2) 遺伝子型の解析

マイクロバンクで保管していたMDRP菌株をソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地(BBL社)で増菌後、シカジーニクス® DNA抽出試薬(関東化学株式会社)にて抽出したDNAを用いて、シカジーニクス® 分子疫学解析POTキット(緑膿菌用)(関東化学株式会社)にてPOT型を決定すると同時に、同じDNAを用いてMLST解析を行いST型を決定した。

(3) 病棟やナースステーション等の手洗いの除菌

2007年より、3つの病棟にある全ての手洗いの除菌を開始した。

(4) 倫理審査

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を経て実施された(自017-0464)。

4. 研究成果

(1) MDRP 検出数の推移

3つの病棟における MDRP 検出数は 2005 年には 32 件、2006 年には 22 件、2007 年には 23 件であったが、手洗いの除菌を開始した後は、2008 年には 9 件、2009 年には 5 件、2010 年には 3 件と激減した。

(2) MDRP 菌株の遺伝子型解析

2005 年から 2007 年までに検出された MDRP 菌株 77 株中 60 株(78%)の POT 型は 207-13 型であり、これらは伝播により拡大したと考えられた。2008 年以降は POT 型 207-13 型を示す MDRP 菌株は激減して、2013 年以降は全く検出されなくなった。

(3) 手洗いの除菌の効果

以上の結果より、手洗いの除菌を行うことで患者への MDRP 伝播を阻止することができ、その結果として、入院患者からの MDRP 検出を減少させることができることが明らかとなった。

MDRP の院内感染対策の手段として、手洗いの除菌は有用である。

(4) POT 法と MLST 解析の比較

POT 法は MLST 解析よりも菌株識別能が高く、院内感染対策における遺伝子相同性解析のツールとして優れていることがわかった。

POT型	ST	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2016	2017	計
207-13	235	23	17	20	5	3		2	2					72
207-9	235	1								2	1	1		5
54-0	170	1							2					3
383-48	244									1			1	2
636-16	155		2											2
823-16	274						1	1						2
125-16	2407					1								1
153-0	non-typeable						1							1
201-16	829					1								1
203-32	308		1											1
276-48	217				1									1
28-16	186				1									1
382-32	699										1			1
383-0	244				1									1
458-0	1822			1										1
511-32	non-typeable				1									1
558-29	277			1										1
558-57	277	1												1
558-61	277		1											1
573-56	179	1												1
575-16	17									1				1
575-20	17						1							1
622-16	447									1				1
823-40	274										1			1
not tested	not tested	5	1	1						1	2			73
計		32	22	23	9	5	3	3	4	6	5	1	1	177

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Nakakubo Sho, Suzuki Masaru, Kamada Keisuke, Yamashita Yu, Nakamura Junichi, Horii Hiroshi, Sato Kazuki, Matsumoto Munehiro, Abe Yuki, Tsuji Kosuke, Ishiguro Nobuhisa, Nasuhara Yasuyuki, Konno Satoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Proposal of COVID-19 Clinical Risk Score for the management of suspected COVID-19 cases: a case control study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-020-05604-4	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 Yamada Takehiro, Ishikawa Shuhei, Ishiguro Nobuhisa, Kobayashi Masaki, Iseki Ken	4. 巻 43
2. 論文標題 Evaluation of Daptomycin-Induced Cellular Membrane Injury in Skeletal Muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1338 ~ 1345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00217	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 Kagami Keisuke, Ishiguro Nobuhisa, Yamada Takehiro, Niinuma Yusuke, Iwasaki Sumio, Taki Keisuke, Fukumoto Tatsuya, Hayasaka Kasumi, Oyamada Reiko, Watanabe Tsubasa, Nishida Mutsumi, Sugita Junichi, Teshima Takanori, Sugawara Mitsuru, Takekuma Yoh	4. 巻 27
2. 論文標題 Efficacy and safety of colistin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 473 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.10.024	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 Yamada Katsuhisa, Takahata Masahiko, Ito Manabu, Nagahama Ken, Iwata Akira, Endo Tsutomu, Sudo Hideki, Ishiguro Nobuhisa, Iwasaki Norimasa	4. 巻 27
2. 論文標題 Risk factors of multidrug-resistant pyogenic spondylitis in thoraco-lumbar spine: A retrospective study of 122 cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 95 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.11.020	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 Ishiguro Nobuhisa, Kikuta Hideaki, Konno Mutsuko, Sato Rikako, Manabe Atsushi	4. 巻 45
2. 論文標題 Evaluation of a novel immunochromatographic assay using silver amplification technology for detection of Mycoplasma pneumoniae from throat swab samples in pediatric patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 189 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/labmed-2020-0096	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 Ishiguro Nobuhisa, Sato Rikako, Kikuta Hideaki, et al.	4. 巻 70
2. 論文標題 P1 gene of Mycoplasma pneumoniae isolated from 2016 to 2019 and relationship between genotyping and macrolide resistance in Hokkaido, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jmm.0.001365	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 Matsumoto Munehiro, Nagaoka Kentaro, Suzuki Masaru, Konno Satoshi, Takahashi Kei, Takashina Taichi, Ishiguro Nobuhisa, Nishimura Masaharu	4. 巻 19
2. 論文標題 An adult case of severe life-threatening Mycoplasma pneumoniae pneumonia due to a macrolide-resistant strain, Japan: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 204 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-019-3846-1	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 Imai Shungo, Yamada Takehiro, Kasashi Kumiko, Ishiguro Nobuhisa, Kobayashi Masaki, Iseki Ken	4. 巻 44
2. 論文標題 Construction of a flow chart-like risk prediction model of ganciclovir induced neutropaenia including severity grade: A data mining approach using decision tree	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 726 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.12852	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 Ishiguro Nobuhisa, Koseki Naoko, Kaiho Miki, et.al.	4. 巻 24
2. 論文標題 Clinical effectiveness of four neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, and peramivir) for children with influenza A and B in the 2014-2015 to 2016-2017 influenza seasons in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 449 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.01.013	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 Ishiguro Nobuhisa, Akutsu Yasushi, Azuma Katsuki, et al.	4. 巻 67
2. 論文標題 Evaluation of a Novel Immunochromatographic Assay Using Monoclonal Antibodies against the Matrix Protein of Human Metapneumovirus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Laboratory	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7754/Clin.Lab.2021.210232	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 Ishiguro Nobuhisa, Ito Yoichi M., Iwasaki Sumio, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Three-day regimen of oseltamivir for post-exposure prophylaxis of influenza in hospital wards: a study protocol for a prospective, multi-center, single-arm trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-021-06602-w	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 Ishiguro Nobuhisa, Morioka Ichiro, Nakano Takashi, Furukawa Masashi, Tanaka Shintaro, Kinoshita Masahiro, Manabe Atsushi	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical and virological outcomes with baloxavir compared with oseltamivir in pediatric patients aged 6 to <12 years with influenza: an open-label, randomized, active-controlled trial protocol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-021-06494-w	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 Ishiguro Nobuhisa, Sato Rikako, Mori Toshihiko, Tanaka Hiroshi, Narita Mitsuo, Nagano Takashi, Owaku Masato, Miyajima Kensuke, Manabe Atsushi	4. 巻 16
2. 論文標題 Point-of-care molecular diagnosis of Mycoplasma pneumoniae including macrolide sensitivity using quenching probe polymerase chain reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0258694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0258694	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 Kagami Keisuke, Ishiguro Nobuhisa, Yamada Takehiro, Niinuma Yusuke, Iwasaki Sumio, Taki Keisuke, Fukumoto Tatsuya, Hayasaka Kasumi, Nishida Mutsumi, Sugita Junichi, Teshima Takanori, Sugawara Mitsuru, Takekuma Yoh	4. 巻 49
2. 論文標題 Clinical outcomes of intervention for carbapenems and anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus antibiotics by an antimicrobial stewardship team	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Infection Control	6. 最初と最後の頁 1493 ~ 1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajic.2021.08.011	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 Keisuke Oka, Akane Matsumoto, Nobuyuki Tetsuka, Hiroshi Morioka, Mitsutaka Iguchi, Nobuhisa Ishiguro, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Clinical characteristics and treatment outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales infections in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Global Antimicrobial Resistance	6. 最初と最後の頁 247 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jgar.2022.04.004	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 Yamada Katsuhisa, Takahata Masahiko, Ito Manabu, Nagahama Ken, Iwata Akira, Endo Tsutomu, Sudo Hideki, Ishiguro Nobuhisa, Iwasaki Norimasa	4. 巻 27
2. 論文標題 Risk factors of multidrug-resistant pyogenic spondylitis in thoraco-lumbar spine: A retrospective study of 122 cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 95 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.11.020	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石黒信久
2. 発表標題 NICUにおける薬剤耐性菌の制御
3. 学会等名 第65回日本新生児成育医学会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石黒信久
2. 発表標題 多剤耐性菌の感染対策及びその治療
3. 学会等名 インフェクションコントロール（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石黒信久
2. 発表標題 小児におけるインフルエンザの治療
3. 学会等名 第6回北海道小児外科フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石黒信久、小山田玲子、渡邊翼、岩崎澄央、山田武宏
2. 発表標題 インフルエンザ対策における予防投与
3. 学会等名 第34回日本環境感染学会総会・学術集会 シンポジウム9（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石黒信久
2. 発表標題 手術部職員の感染対策～患者と自分を守ろう～
3. 学会等名 第2回日本手術学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石黒信久
2. 発表標題 スポーツイベントに関するシンポジウム：サッカー
3. 学会等名 第95回日本感染症学会学術講演会 / 第69回日本化学療法学会総会 合同学会
4. 発表年 2021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