

平成21年5月25日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790395
 研究課題名（和文） 多剤耐性緑膿菌感染のリスクファクターの検討と感染制御策の確立
 研究課題名（英文） Investigation for risk factors and establishment of infection control and prevention for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection
 研究代表者
 斉藤 崇（SAITO TAKASHI）
 京都大学・大学院医学研究科・助教
 研究者番号：40422977

研究成果の概要：

緑膿菌は易感染性宿主の主要な病原菌であるが、近年薬剤耐性化傾向が高まっており、多剤耐性緑膿菌（MDRP）やメタロ-β-ラクタマーゼ産生緑膿菌（MBL-Pa）は高度先端医療を行う施設において脅威となっている。本研究では、多施設共同研究により Case：MBL-Pa 感染症と Control：MBL 非産生 MDR-Pa を用いた Case-control study により臨床背景や予後の比較検討を行い、多剤耐性緑膿菌の中でも特に耐性度が高く予後も悪い MBL-Pa 感染症と非産生 MDR-Pa 感染症の臨床像の相違を明らかにすることを目的とした。2施設合計52例（Case：MBL-Pa15例、Control：MBL 非産生 MDR-Pa37例）の患者群で Case-control study を行った。検出検体では、Control 群で気道系検体からの検出が多く、Case 群では部位の特徴はみられなかった。抗菌薬使用歴では、カルバペネム系は有意差無く、キノロン系抗菌薬のみ有意差がみられた（53% vs 16%, P=0.11）。他のリスク因子では、尿道カテーテル（73% vs 49%, P=0.13）を含み、有意な因子は見いだせなかった。また、Case 群においては、感染症が有意に死亡に関連していた（36% vs 0%, P=0.003）。以上より、MDRP 感染者における MBL-Pa のリスク因子として、キノロン系抗菌薬投与が有意の因子となり、予後も悪いため特に厳重な感染伝播防止策が必要であると考えられた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・膠原病・アレルギー・感染症内科学

キーワード：多剤耐性緑膿菌、メタロ-β-ラクタマーゼ、リスクファクター、感染防御対策

1. 研究開始当初の背景

緑膿菌は環境中に普遍的に存在する病原菌であり、易感染性宿主における主要な病原菌となっている。本菌は元来耐性菌であるが、更にその耐性度が増す傾向にあり、多剤耐性緑膿菌 (Multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-Pa) と呼ばれる緑膿菌に有効な薬剤全てに耐性化した強力な耐性菌も増加している。またメタロβ-ラクタマーゼ (Metallo-β-lactamase, MBL) は緑膿菌の特効薬ともいべきカルバペネム系抗菌薬をも分解する大変強力な酵素であり、本酵素を保有する緑膿菌が約 10 年前にわが国ではじめて報告され (Senda K, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:349)、その後世界中から報告されている。メタロ-β-ラクタマーゼ陽性緑膿菌 (MBL-Pa) の多くは多剤耐性緑膿菌であり、現在わが国の臨床分離緑膿菌の約 2%がこの酵素を保有している。

MBL-Pa を含む MDR-Pa は特に高度医療を行う病院において増加傾向にあり、易感染性宿主における緑膿菌感染症の予後を悪化させる要因のひとつとなっている。その感染リスクファクターについては、欧米およびわが国で様々な検討が行われている。MBL-Pa については、カナダからの報告では、MBL-Pa と MBL 陰性カルバペネム耐性緑膿菌感染症患者の比較で、MBL-Pa が多剤耐性傾向を示すこと、および菌血症を起こしやすく予後も悪いことが報告されている (Laupland KB, et al. *J Infect Dis* 2005;192:1606)。またブラジルからの報告では、MBL-Pa 感染患者と MBL 陰性緑膿菌感染患者の比較により、抗菌薬の使用歴、尿路感染、集中治療部への入院などがリスクファクターと報告されている (Zavascki AP, et al. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:882)。

わが国からの報告では、一大学病院内の検討で、MBL-Pa 感染患者と MBL 陰性緑膿菌感染患者の比較により、長期入院、抗腫瘍治療、ステロイド治療、尿道カテーテル留置、抗菌薬の使用期間・量が感染のリスクファクターとされ、感染が予後を悪化させることが報告されている (Hirakata Y, et al. *Clin*

Infect Dis 2003;37:26)。また 2004 年には当院で MBL-Pa の感染アウトブレイクが発生し、1 年以内の移植歴、尿道カテーテル留置、カルバペネムの使用が感染のリスクファクターとなった (Iinuma Y, Saito T, et al. In: Abstract of 45th IACCA, Washington DC, 2006. Abstract K-1367)。さらに緑膿菌血流感染の予後を悪化させる因子として薬剤耐性と抗菌薬の不適切使用が有意なリスクファクターとなることも報告した (Iinuma Y, Saito T, et al. In: Abstract of 12th International Congress on Infectious Disease, Lisbon, Portugal, 2006. Abstract 2.025)。

わが国では、当院を含めこの研究開始前 2 年間に 10 施設以上の病院で MDR-Pa の感染アウトブレイクが発生しており、その中には MBL-Pa も含まれていることが報告されている。MBL-Pa を含む MDR-Pa の感染リスクファクターの解析および特定さらには有効な感染制御策の確立は、わが国の特に高度先端医療を行う施設においては緊急の課題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、多剤耐性緑膿菌特に MBL-Pa の感染リスクファクターの検討および有効な感染制御策の確立を行うことを目的とする。MBL-Pa の感染リスクファクターについては、対照群の設定により様々な結果が得られている。本研究では、多施設共同研究により Case: MBL-Pa 感染症と Control: MBL 非産生 MDR-Pa を用いた Case-control study により臨床背景や予後の比較検討を行い、多剤耐性緑膿菌の中でも特に耐性度が高く予後も悪い MBL-Pa 感染症と非産生 MDR-Pa 感染症の臨床像の相違を明らかにする。得られた結果に基づき、わが国における耐性緑膿菌感染症の病態および感染伝播の要因を明らかにし、MBL-Pa 感染制御策の確立を目指す。

3. 研究の方法

1) MBL-Pa 及び MBL 非産生 MDRP 感染患者の臨床背景の収集

① MBL-Pa 及び MBL 非産生 MDRP 感染患

者の抽出

2007～2008年に京都大学医学部附属病院および関連施設において臨床検体からMBL-Pa及びMBL非産生MDRPが検出された全ての症例が対象となる。

本研究では感染症を発病した場合だけでなく、保菌状態の患者も対象とする。但し、MBL産生および非産生菌の両菌が検出された場合には、先に検出された菌について解析を実施する。同時に検出された場合には解析から除外する。

② 患者背景解析

①で抽出された患者において、臨床背景因子と、発症時点までの診療内容（投与抗菌薬の種類・期間、手術歴、カテーテル等異物挿入歴等）を調査する。

③ 感染症予後解析

感染が確認された後の生命予後、感染症発症時の治療・転帰等を調査する

2) 細菌学的検討遺伝子解析

MBL-Paは、SMAディスク法でスクリーニングし、PCR法にて、遺伝子検査法(IMP-1, IPM-2, VIM-1)で確認する。

3) 統計解析

χ^2 二乗検定で解析を行った。

4. 研究成果

京都大学医学部附属病院および田附興風会北野病院の合計52例(Case:MBL-Pa15例、Control:MBL非産生MDRP37例)の患者について比較検討を行った。検出検体では、Control群で気道系検体からの検出症例が多く(20/37, 54%)、Case群では検出部位の特徴はみられなかった。

表1 患者背景

因子	平均値または症例数(%)		P value
	症例(n=15)	対照(n=37)	
平均年齢	58.7(19-83)	55.4(0.7-81)	0.63
性(男性)	12(81)	30(80)	>.99
悪性腫瘍	8(53)	11(30)	0.11
糖尿病	4(27)	5(14)	0.42
心疾患	3(20)	3(8)	0.34
呼吸器疾患	3(20)	4(11)	0.40
肝機能障害	2(13)	9(24)	0.48
腎機能障害	1(7)	4(11)	>.99
脳血管障害	1(7)	1(3)	0.50
その他	1(7)	3(8)	>.99

患者背景では、平均年齢、性差、悪性腫瘍、心疾患、呼吸器疾患、腎機能障害等の背景因子に差はみられなかった(表1)。

検出前1ヶ月前の抗菌薬使用状況では、従来MBL-Paのリスク因子として関連が深いと報告されてきたカルバペネムは有意差無く(40% vs 19%, P=0.11)、キノロン型抗菌薬のみ有意差がみられた(53% vs 16%, P=0.11)(表2)。

表2 検出前抗菌薬使用状況

因子	症例数(%)		P value
	症例(n=15)	対照(n=37)	
ペニシリン系	3(20)	12(32)	0.51
抗緑膿菌ペニシリン	1(7)	9(24)	0.25
セフェム系	6(40)	23(62)	0.14
抗緑膿菌セフェム	5(34)	14(38)	0.76
カルバペネム	6(40)	7(19)	0.11
キノロン	8(53)	6(16)	0.006*
アミノグリコシド系	1(7)	6(16)	0.66
全抗菌薬	12(80)	34(92)	0.34
耐性抗緑膿菌薬使用	10(67)	27(73)	0.65

*:メロペン、キノロン、抗緑膿菌セフェム(CAZ, CFPM, CZOP), PIPC/TAZ, PIPC

他のリスク因子では、尿道カテーテル(73% vs 49%, P=0.13)以下、有意な因子は見いだせなかった(表3)。

表3 他のリスク因子

因子	症例数(%)		P value
	症例(n=15)	対照(n=37)	
入院歴(<1Y)	10(67)	26(70)	0.80
移植歴(<1Y)	3(20)	5(14)	0.68
手術歴	3(20)	13(35)	0.34
尿カテ	11(73)	18(49)	0.13
CVカテ	9(60)	20(54)	0.70
抗癌剤	4(27)	3(8)	0.17
ステロイド	9(60)	12(32)	0.29
好中球減少(Nt<500)	2(13)	2(5)	0.60

また、Case群では、治療対象すわなち感染症発症症例が多い傾向にあり(P=0.12)、死亡にMBL-Pa感染症が関与している例が有意に多かった(36% vs 0%, P=0.003)。

以上より、MDRP感染症例におけるMBL-Paのリスク因子として、キノロン系抗菌薬が有意の因子となり、キノロン投与後の患者での緑膿菌においてはMBL-Paの可能性を十分考慮に入れる必要がある。また有意に予後(死亡)に関連しており、特に嚴重な感染防止策(接触予防策)が必要であると考えられた。

MBL-Paの遺伝子検索では、検査可能であった菌株(n=10)はすべてIMP-1陽性であった。

表4 転機および予後

因子	症例数(%)		P value
	症例(n=11)	対照(n=31)	
検出後治療あり	7 (64)	9 (29)	0.12
菌消失	1 (9)	6 (21)	0.66
菌定着	4 (36)	16 (51)	0.49
死亡(関与大)	4 (36)	0	0.003*
死亡(関与小)	2 (18)	9 (29)	0.70

加えて、MBL-Pa 含む MDRP の治療薬として最近注目を集める Colistin について、血液疾患患者に発生した重症 MBL-Pa 感染症治療成功例について学会および論文発表を行った(雑誌論文 2)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Saito T, Yoshioka S, Inuma Y, Takakura S, Fujihara N, Ichinohe T, Ishikawa T, Uchiyama T, Ichiyama S. Effects on spectrum and susceptibility patterns of isolates causing bloodstream infection by restriction of fluoroquinolone prophylaxis in a hematology-oncology unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27,209-16, 2008, 査読有り

② Saito T, Takaori-Kondo A, Tashima M, Yamashita K, Inuma Y, Takakura S, Nagao M, Ichinohe T, Ishikawa T, Uchiyama T, Ichiyama S. Successful treatment with intravenous colistin for sinusitis, orbital cellulites, and pneumonia caused by multidrug-resistant metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*, in press, 査読有り

[学会発表] (計 1 件)

① 斉藤崇, 田嶋政治, 山下浩平, 樋口武史, 白野倫徳, 松島晶, 長尾美紀, 藤原尚子, 高倉俊二, 伊藤穰, 田中美智男, 飯沼由嗣, 一山智. コリスチンの全身投与により軽快したメタロβラクタマーゼ産生緑膿菌感染症の 1 例, 第 81 回日本感染症学会総会, 2007/4 月, 京都市.

[図書] (計 1 件)

①監修:一山智, 編集:飯沼由嗣, 著者:飯沼由嗣, 高倉俊二, 斉藤崇, 藤原尚子, 伊藤穰, 木本てるみ, 長尾美紀, 松島晶, 白野倫徳, 井川順子, 河井智子. 院内感染対策マニュアル(第 2 版), 2008 年, 文光堂(全 101 ページ).

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

斉藤 崇 (SAITO TAKASHI)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 40422977

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

一山 智 (ICHIYAMA SATOSHI)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 30223118

飯沼由嗣 (IINUMA YOSHITSUGU)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 90303627

高倉俊二 (TAKAKURA SHUNJI)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 10378630

藤原尚子 (FUJIHARA NAOKO)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 30402853

羽田敦子 (HATA ATSUKO)

田附興風会北野病院・小児科・副部長

研究者番号: なし