

機関番号：11301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790956

研究課題名 (和文) 地域の医療機関における薬剤耐性菌の現状および対策に関する検討

研究課題名 (英文) ESBL Active Surveillance Culture and Control

研究代表者

國島 広之 (KUNISHIMA HIROYUKI)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：60339843

研究成果の概要 (和文)：

地域における社会福祉施設の同意が得られた入所者を対象とし、ESBLsについてスワブを用いて採取し、分離同定するとともに施設評価を行った。17.8%(19/107)からESBLsが検出された。施設評価では、介護度の高い(築年数の長い)施設に多く、交差感染対策の遵守率は必ずしも高くなく、良く触れる環境部位は汚染が多く見られた。本検討により、社会福祉施設における効果的な感染対策の啓発の必要が考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

The high level of faecal carriage of ESBLs strains has been detected in many patients who have been rehospitalized from other facilities and nursing homes in the ASC. It suggests that ESBL ASC is useful for selecting appropriate antibiotics and infection control in high-risk patients. Moreover, it is required to further make the transmission status of ESBL strains clear in the region as well as to build up appropriate measures.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：感染症

科研費の分科・細目：感染症学

キーワード：感染症

## 1. 研究開始当初の背景

病院では現在、感染対策部門を設置し、医療従事者の手指衛生、環境整備、抗菌薬適正使用などを始めとする様々な感染対策を実施しているにも関わらず、我が国の病院の検体検査における黄色ブドウ球菌に占めるMRSAの比率は50%以上と高く、多くのMRSA陽性患者がみられているのが現状である。近年ではESBLs(extended spectrum  $\beta$ -lactamase)産生菌が検出され

つある。ESBLs産生菌は、病院を始めとする医療施設において頻用されているセファロsporin系の第3世代セフェム薬にも耐性を示すペニシリナーゼを産生する菌であり、主に、血液培養からの分離頻度の高い*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis*、*Enterobacter cloacae*などの腸内細菌にみられる。これらESBLs産生菌による感染症では、グラム陰性菌特有の敗血症性ショックとなることがあり、効果

が期待できる抗菌薬が少ないことから、不幸な転帰に至ることが多い。これら薬剤耐性菌である MRSA では黄色ブドウ球菌、ESBLs 産生菌では *E. coli* などは、元来ヒト常在細菌叢となりうる微生物であるため、感染症状を有さず保菌することが可能であるため、通常感染症患者のみを対象とした検査では、多くの保菌者を見逃す可能性が高い。近年、欧米を中心に、耐性菌対策として ASC(Active Surveillance culture)による積極的な対応が実施され、MRSA の伝播及び感染症の低減が報告されている。

## 2. 研究の目的

現在、地域医療においては、病院や診療所、社会福祉施設がそれぞれ連携して医療を行っており、医療施設における薬剤耐性菌検出者の多くが入院時 ASC による患者であることから、病院の薬剤耐性菌の現状は、地域における耐性菌伝播状況を多大に受けている可能性が高く、欧米においても社会福祉施設が薬剤耐性菌のリザーバーとなっていることが指摘されている(Infected Control Hosp Epidemiol 1999;20:362-366.)。今回、地域の病院と地域連携を行っている社会福祉施設を含む医療施設での薬剤耐性菌の現状を解析疫学的手法を用いて明らかにすることとともに、その原因を評価し、効果的な薬剤耐性菌制御を行うことを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 仙台市の社会福祉施設の入所者、病院の入院患者のうち、インフォームドコンセントを得られた入院患者および入所者を対象とし、糞便の ESBLs についてスワブを用いて採取し、chrom ID ESBL に検体を直接画線し、35°C 培養、発育した腸内細菌科細菌(*E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Citrobacter* など)のコロニーをエンテロチューブで同定し、β-ラクタマーゼ産生性(ペニシリナーゼおよびセファロスポリンナーゼ)をディスク法を持ちいて確認するとともに、DPD1 にて感受性を CLSI 法を用いて確認した。

ESBLs 遺伝子について PCR 法を用いて、TEM 型、SHV 型、CTX-M 型を検討し、ESBLs 産生菌として確定検査を行った。

(2) 対象とした社会福祉施設の入所者、病院に対して、訪問調査を行った。施設管理者・看護師・ケアスタッフに対する聞き取り調査、スタッフステーション、汚物処理室、リネン室、居室、デイケアなどのリスクアセスメント、手洗いの状況、手袋・エプロンなどの個人防具の着用状況、汚物処理、喀痰吸引などの体液処理、環境清掃の状況について調査を行った。環境の汚染状況については、ATP を測定する(ルミテスター)を用いて行った。

## 4. 研究成果

(1) ESBLs の検出状況は、施設 A では 36 検体中 11 検体(30.5%)から ESBLs 産生菌が分離され、すべて *Proteus mirabilis* であった。施設 B では 51 検体中 4 検体(7.8%)から ESBLs が分離され、すべて *Escherichia coli* であった。施設 C では 20 検体中 4 検体(20.0%)から ESBLs が分離され、*P. mirabilis* 4 株、*E. coli* 2 株であった。施設 D では 34 検体中 24 検体(70.6%)から ESBLs が分離され、*P. mirabilis* 1 株、*E. coli* 23 株であった。合計、30.5%(43/141)から ESBLs が検出された(表1)。

ESBLs 産生菌の検出状況は、同室者に多いと言うよりは、入院歴を有する場合に多く、施設内感染だけでは必ずしも説明できないことも多いと考えられた。

	A	B	C	D
ベッド数	50	51	45	45
検体数	36	51	20	34
ESBLs <i>E. coli</i> 陽性	0	4	2	23
ESBLs <i>P. mirabilis</i> 陽性	11	0	2	1
ESBLs 保菌率	30.6%	7.8%	20.0%	70.6%

表1)ESBLs産生菌の検出数

(2) *E. coli* は CTX-M 産生株が 100%、TEM 型が 31%、SHV 型はみられなかった。*P. mirabilis* は CTX-M 産生株が 100%、TEM 型および SHV 型はみられなかった(表2)。

	CTX-M	TEM	SHV
<i>E. coli</i> (n=39)	39 (100%)	12 (31%)	0 (0%)
<i>P. mirabilis</i> (n=49)	49 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>K. pneumoniae</i> (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

表2)ESBLs産生菌の型

(3) ESBLs 産生菌の薬剤感受性について検討を行った。*E. coli* は、アミノグリコシド薬(ゲンタマイシン、アミカシン)、カルバペネム薬(メロペネム、イミペネム)ともにすべて感性であり、キノロン薬(レボフロキサシン)には耐性であった。ホスホマイシンの MIC<sub>90</sub> は 64 μg/mL であった。

*P. mirabilis* は、アミノグリコシド薬(ゲンタマイシン、アミカシン)、カルバペネム薬(メロペネム、イミペネム)ともにすべて感性であり、キノロン薬(シプロフロキサシン・レボフロキサシン)にはすべて耐性であった(表3)。

経口抗菌薬はすべて耐性を示したことから、社会福祉施設で一次医療を行う際には、困難な治療効果となることが考えられた。

*P. mirabilis*

抗菌薬	MIC <sub>90</sub>
ampicillin	>32
piperacillin	>64
cefotaxime	>32
ceftazidime	>32
minocycline	>8
fosfomycin	>128
imipenem	1
meropenem	<4
amikacin	<8
gentamicin	<2
ciprofloxacin	>4
levofloxacin	>8

*E. coli*

抗菌薬	MIC <sub>90</sub>
ampicillin	>32
piperacillin	>64
cefotaxime	>32
ceftazidime	16
minocycline	>8
fosfomycin	64
imipenem	1
meropenem	<4
amikacin	<8
gentamicin	<2
ciprofloxacin	>4
levofloxacin	>8

表3)ESBLs産生菌の薬剤感受性

(4) 同時期に仙台市における市中病院で行った転入院患者を対象とした糞便スクリーニング検査では、18.8%(101/537)から ESBLs が検出されていることから、地域において同菌が蔓延している状況が確認された。

血液培養陽性例 817 件を検討したところ、*E. coli* は 134 件(113 例)のうち 11 件(9 例)、*P. mirabilis* では 7 件(6 例)のうち 5 件(5 症例)、*K. pneumoniae* では 46 件のうち 1 件(1 症例)が ESBLs 産生菌であり、合計 17 株(15 症例)みられた。

発症時に感性(カルバペネム薬、βラクタマーゼ阻害薬配合薬)の抗菌薬の投与されていたのは、非 ESBLs *E. coli* 感染症は 3 例(33%)、ESBLs *E. coli* 感染症は 103 例(99%)であった。

発症から解熱までは、非 ESBLs *E. coli* 感染症は平均 3.0 日、ESBLs *E. coli* 感染症は 5.0 日であった。

社会福祉施設の入所歴もしくは在宅介護歴は、非 ESBLs *E. coli* 感染症は 6 例(40%)、ESBLs *E. coli* 感染症は 24 例(23.1%)にみられた。

(5) 高齢者福祉施設では、エントランスに、手指消毒剤・マスクなどは設置している。ポータブルトイレの手すり部分のおよび、喀痰吸引器の吸引ダイヤル、消毒薬入り加湿器の噴出口の ATP 値は高値で、出口部は清掃が難しく、加湿器の管理方法は必ずしも統一されていなかった。トイレ内に臀部様の清拭タオルや清潔な管理は必ずしも行われておらず、陰部洗浄用ボトルが入所者毎交換されている施設はみられなかった。高頻度接触面の環境整備について充実が望まれた。アルコール綿が作り置きされていることが多く、薬液汚染の可能性があるため、既製品のアルコール綿の使用を推奨した。また、臨床的な効果が必ずしも証明されていない、抗菌作用を有することを謳う各種製剤が採用されており、かえって管理上のリスクとなりうることに懸念されるに

も関わらず、エビデンスに基づいた感染対策について、正確な情報の共有がされていないことが示唆された。

社会福祉施設では、感染性胃腸炎やインフルエンザなど社会的に注目されている疾患については、吐物の処理やワクチンなど対応を行っているものの、実際には入所者の多くは薬剤耐性菌を含む細菌性の肺炎や膀胱炎などで不幸な転帰をとるにも関わらず、その対応は行っていないことが示唆された。

また、年数を経過した施設では、おむつ処理も多く、入所者の介護度が高くなるとともに、入退院や抗菌薬投与を含む、医療介入の傾向が強まり ESBLs 産生菌の検出頻度も高い傾向が見られた。

(6) 社会福祉施設では、引き続き ESBLs 産生菌の検出傾向はみられたものの、中等度耐性株が多くみられるように検出傾向が変化し、異なるクローンによる伝播が継続していることが示唆された。

(7) 本検討により、社会福祉施設における薬剤耐性菌としては、多くの保菌者がいる環境が明らかとなった。ESBLs 産生菌は、元来、ヒト常在菌である腸内細菌科細菌のため、保菌者は必ずしも感染症にならず、薬剤耐性菌の保菌者に対する過度な入所拒否などはあってはならないと考えられる。

実際には自宅と同様の社会福祉施設では、保菌者に対する隔離予防策は行えず、MRSA のような除菌についても有効な方策はないのが現状である。したがって、これらグラム陰性桿菌の薬剤耐性菌の保菌者の低減は MRSA よりも困難なことが予想された。

今後、これら薬剤耐性菌についての、入所者・家族を含め、地域の医療施設・社会福祉施設にたいする正確な情報の共有および、社会福祉施設に対する薬剤耐性菌についての効果的な感染対策の研究の発展ならびに、啓発の必要が考えられた。

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 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

① Hiroyuki Kunishima, J. Chiba, T. Aoyagi, M. Hatta, K. Tokuda, M. Kitagawa, H. Yano, Y. Hirakata, Y. Honda and M. Kaku, ESBL Active Surveillance Culture in patients rehospitalized from other facilities, (Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections, 19/Mar/2010, Atlanta, USA.

② Hiroyuki Kunishima, J. Chiba, T. Aoyagi, M. Hatta, K. Tokuda, M. Kitagawa, H. Yano, Y. Hirakata, Y. Honda and M. Kaku, ESBLs ASC in patients rehospitalized from other facilities and Nursing homes, Seventh International Conference of the Hospital Infection Society, 10-13/Oct/2010, Liverpool, UK.

③ 國島広之, 千葉潤一, 小林隆夫, 青柳哲史, 八田益充, 北川美穂, 矢野寿一, 平潟洋一, 本田芳宏, 賀来満夫, ESBLs 産生菌による菌血症の臨床経過およびリスク因子について, 日本感染症学会東日本支部総会, 2010, 東京.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.tohoku-icnet.ac/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

國島 広之 (KUNISHIMA HIROYUKI)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号:60339843

(2)研究分担者

( )

研究者番号:

(3)連携研究者

( )

研究者番号: