

医療における耐性菌の現状

長崎大学大学院 病態解析・診断学
(臨床検査医学)
同病院検査部
柳原克紀

医療における耐性菌の現状

薬剤耐性菌とは？

重要な薬剤耐性菌

医療における耐性菌の現状

薬剤耐性菌とは？

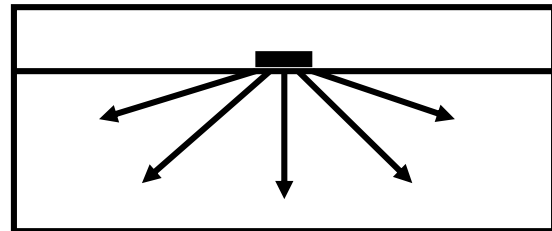
重要な薬剤耐性菌

薬剤耐性とは？

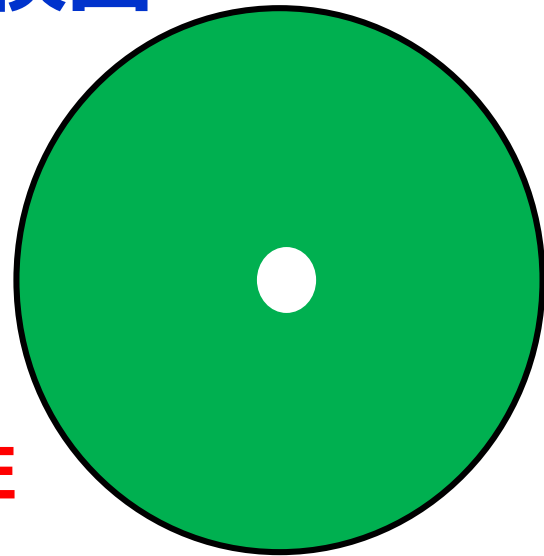
薬剤耐性（やくざいたいせい）とは、微生物が、自分に対して何らかの作用を持った薬剤に対して抵抗性を持ち、これらの薬剤が効かない、あるいは効きにくくなった現象のこと。薬剤抵抗性とも呼ばれる。

薬剤耐性菌の検出

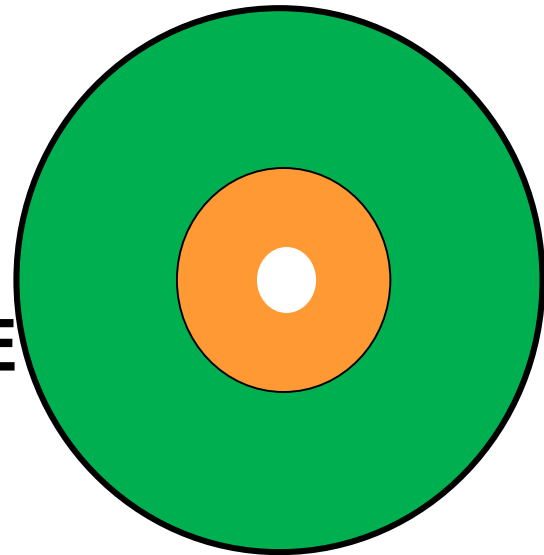
寒天前面に菌液を塗り、
抗菌薬入りディスクを置いて
一晩培養



耐性



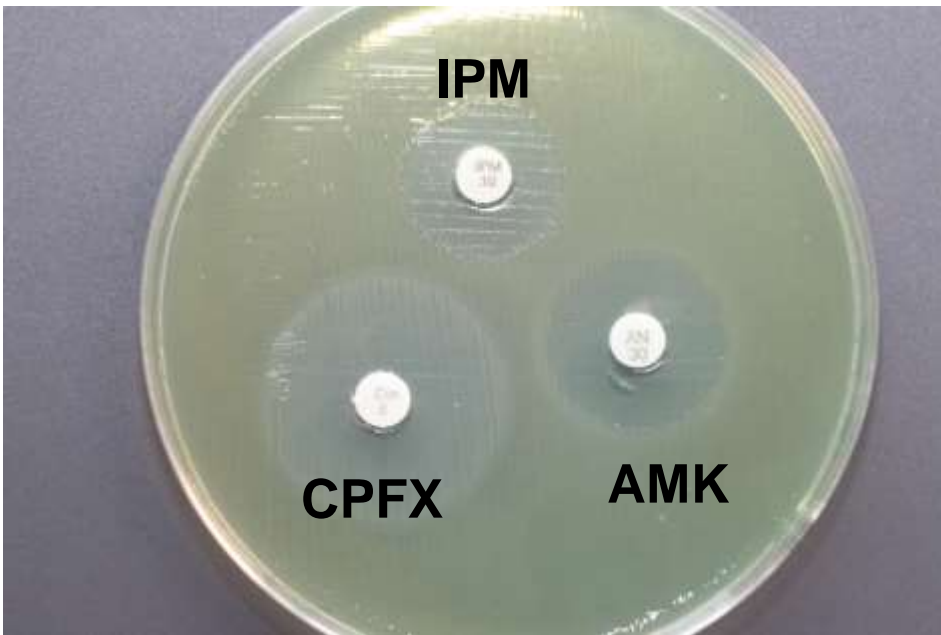
感性



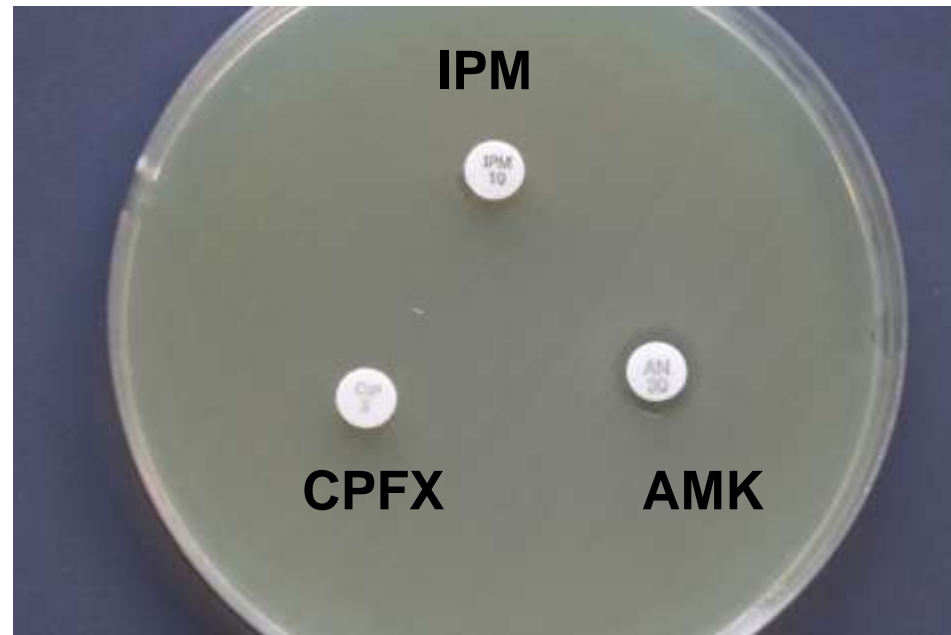
寒天内を抗菌薬が拡散

一定の大きさ以上の発育阻止円が見られる

感受性菌と多剤耐性菌



緑膿菌 感受性菌

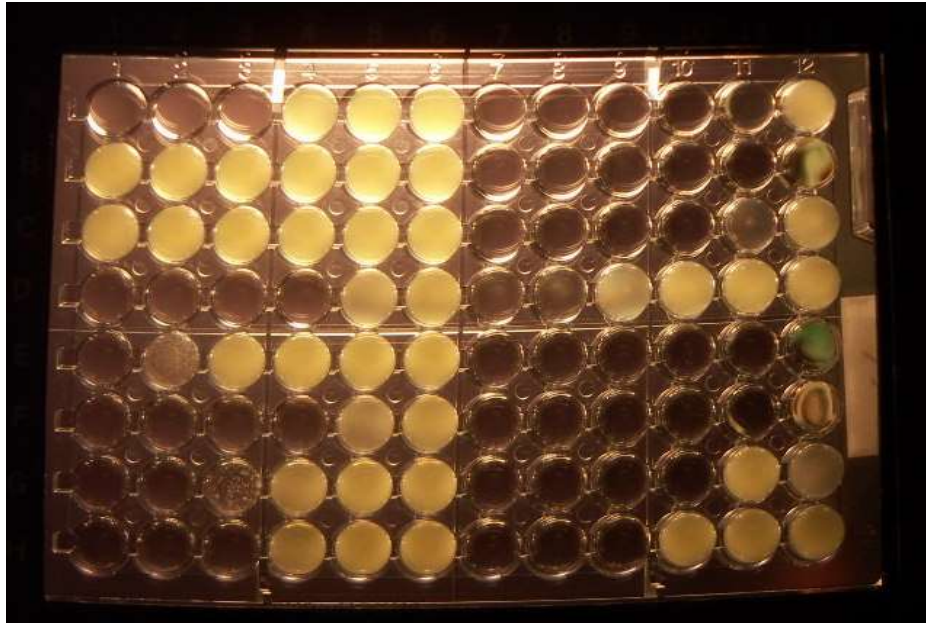


多剤耐性緑膿菌 (臨床分離株)

薬剤感受性検査

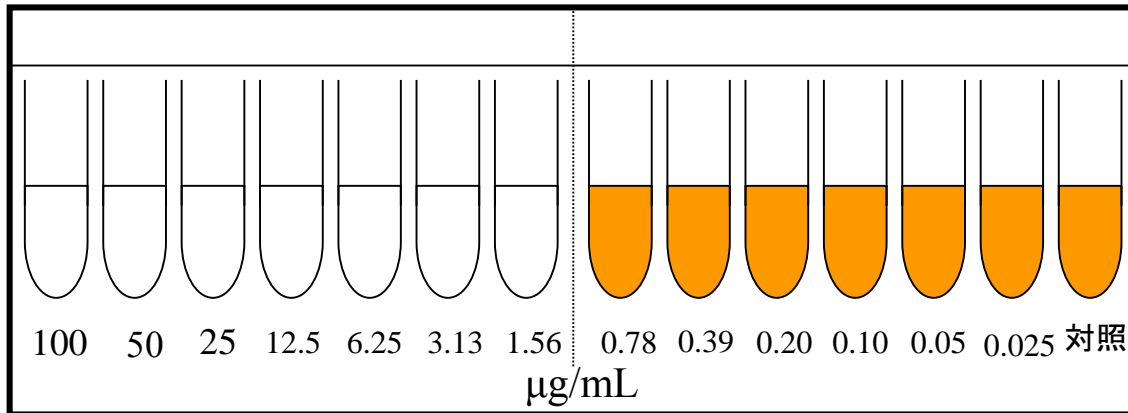
- ① 微量液体希釈法（＝標準法）
- ② 機械による自動測定

① 微量液体希釈法 (=標準法)



—

+



②機械による自動測定

- ・LEDによる可視光線、UV光源からの紫外線によりパネル内の各ウェルの濁度、色調の変化を測定したものをアルゴリズム解析
- ・微量液体希釈法は、菌の発育性を濁度で判定するが、自動機器の場合、濁度と酸化還元電位による色調の変化で判定するため、菌の発育性に関して、微量液体希釈法より、感度が高い。



抗菌薬に対する耐性メカニズム

抗菌薬

① 抗菌薬の不活化

③ 薬剤の排出 (Efflux機構)

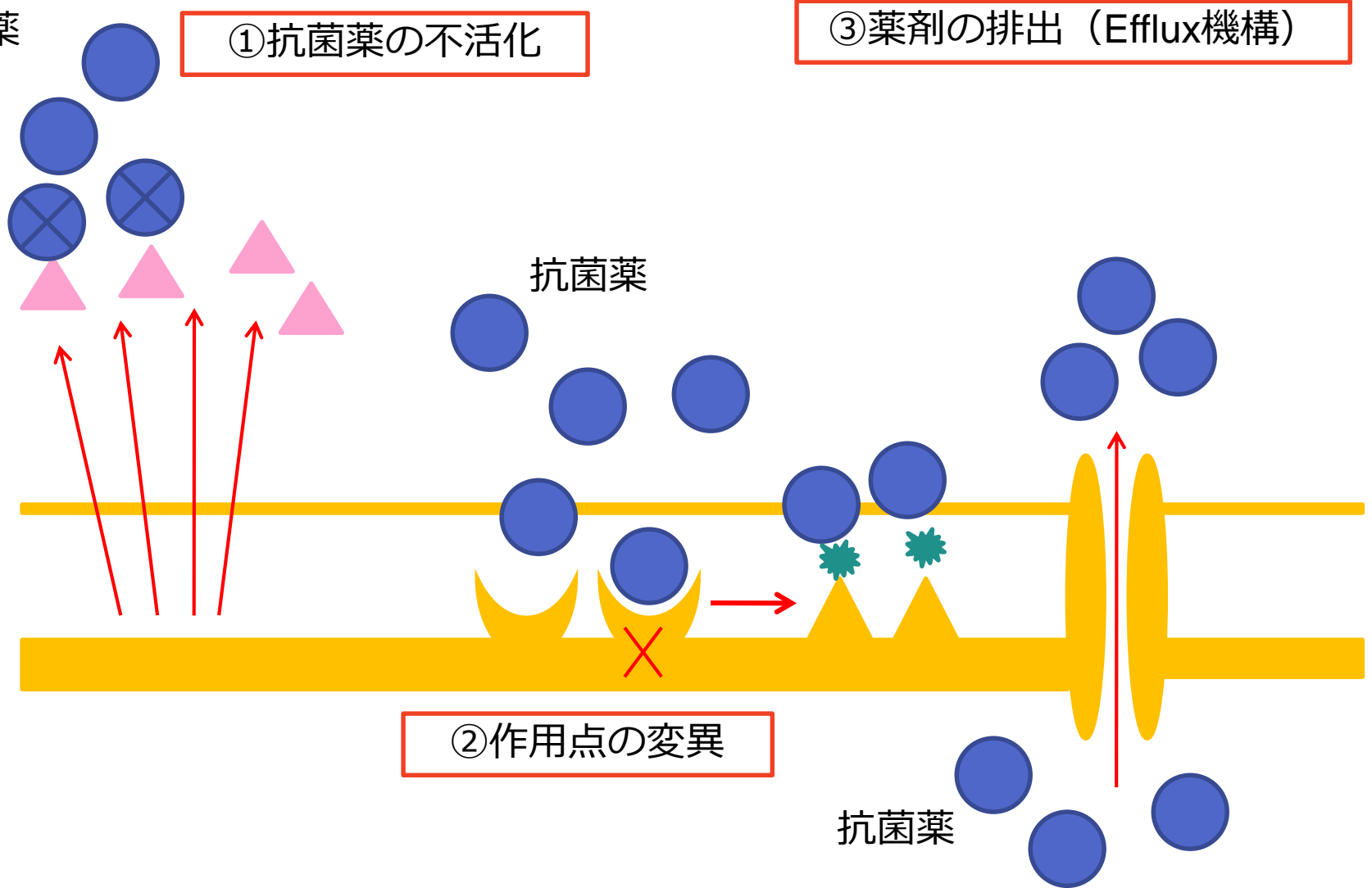
外膜

内膜

抗菌薬

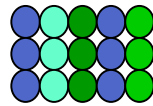
② 作用点の変異

抗菌薬



耐性菌の伝播、定着および増殖のメカニズム

正常細菌フローラ



抗菌薬の投与
免疫抑制剤投与など

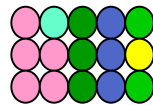
正常細菌フローラの破綻、
感染防御能の低下



医療従事者や患者・家族の不潔な
手指や医療器具などを介した
他の患者への耐性菌の伝播

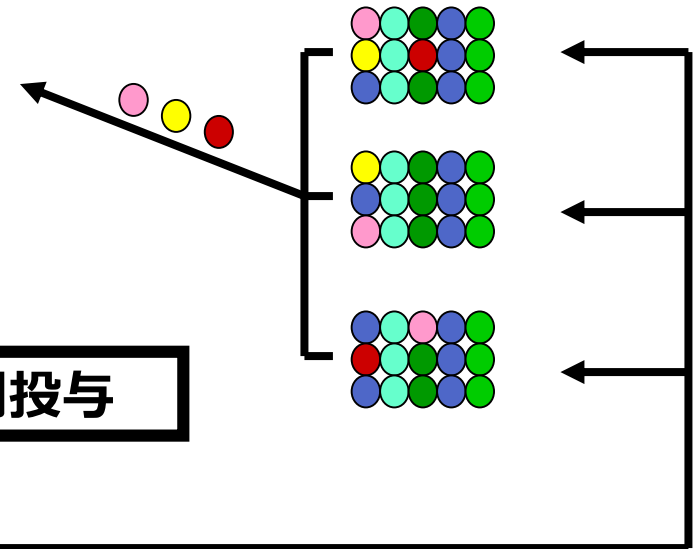
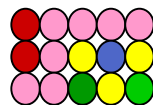
患者周囲の
耐性菌

外部からの耐性菌の侵入・定着、
患者体内での耐性の伝達や
突然変異による耐性、
これらの耐性菌の増殖



抗菌薬の長期投与

耐性菌の選択的増加や
高度耐性菌の出現



医療における耐性菌の現状

薬剤耐性菌とは？

重要な薬剤耐性菌

重要な薬剤耐性菌

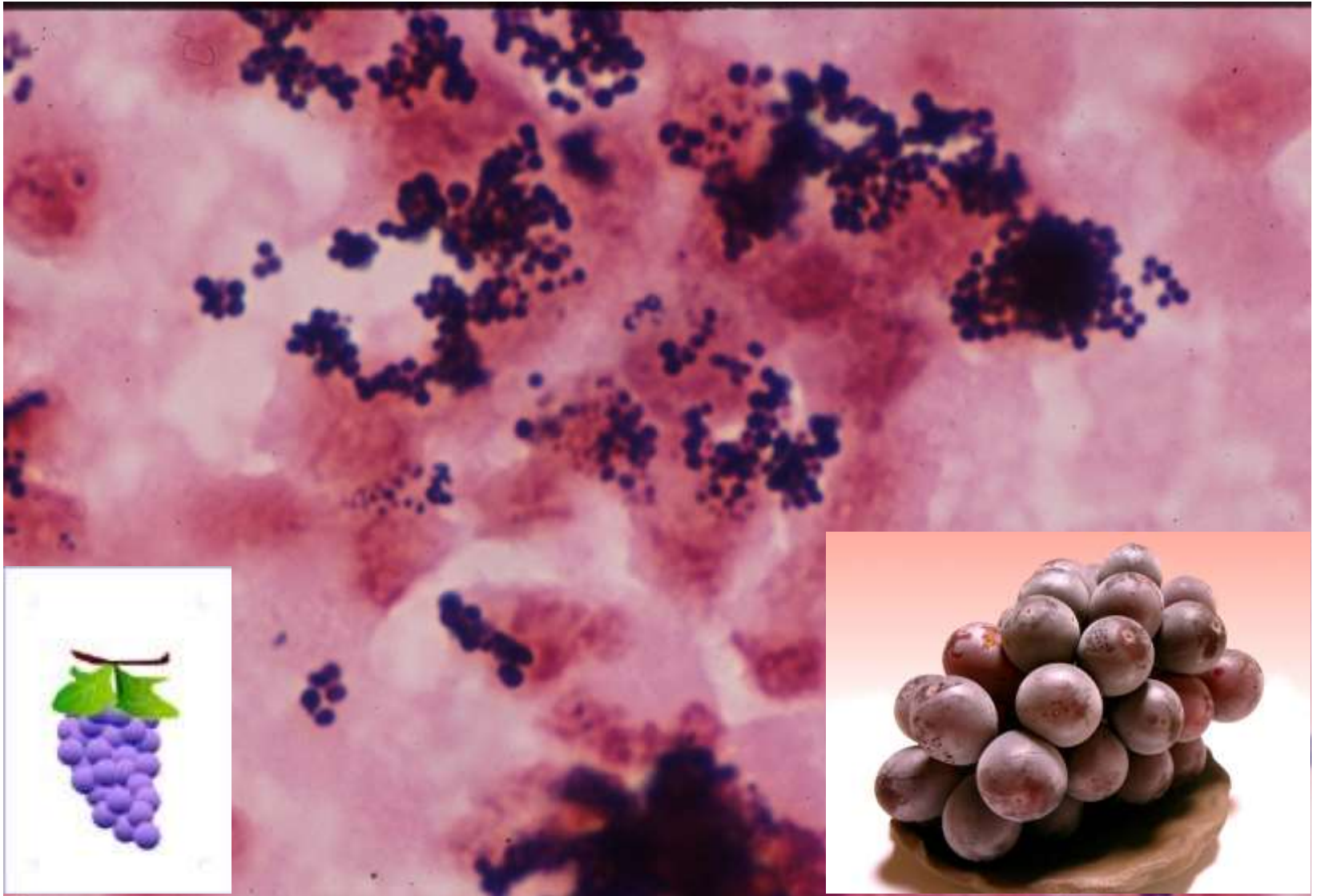
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

多剤耐性緑膿菌 (MDRP)

ESBL産生菌

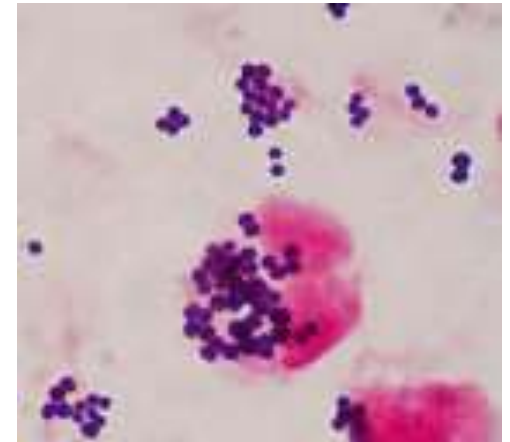
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)



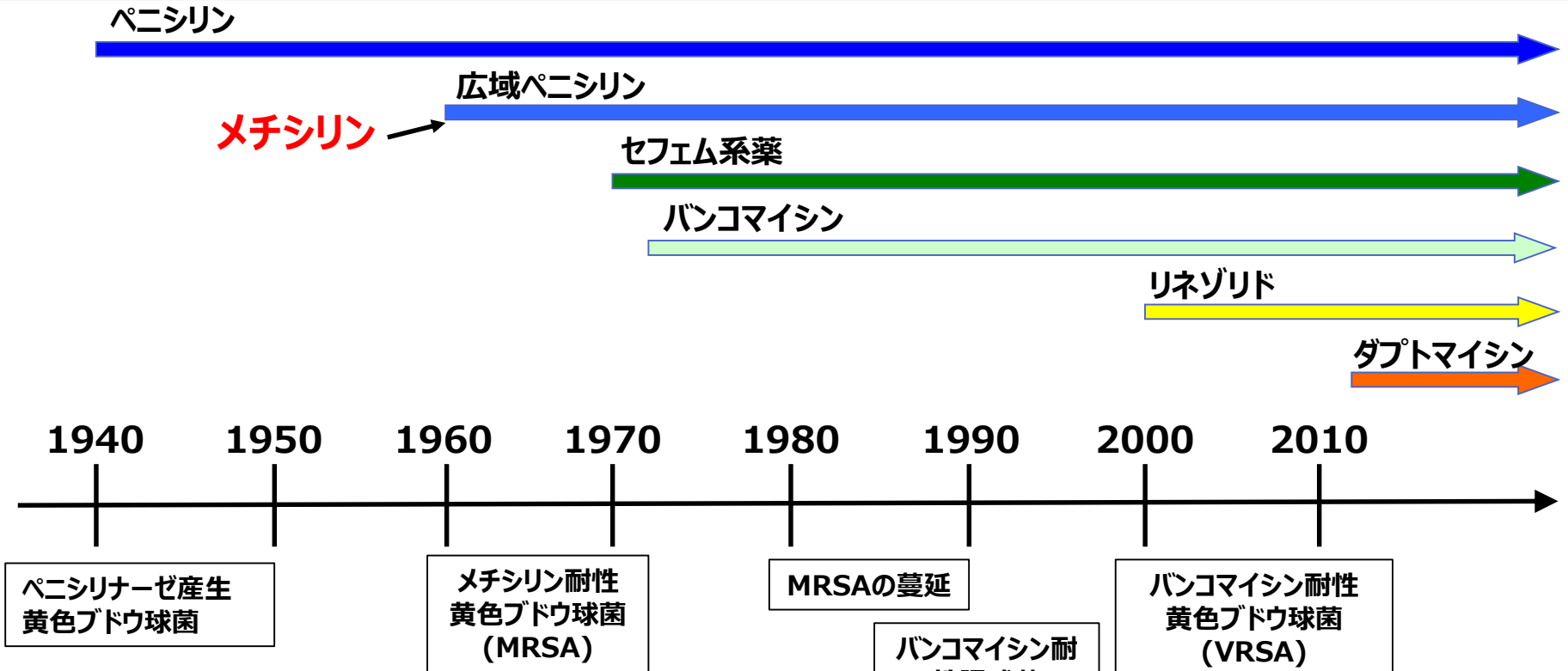
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant Staphylococcus aureus : MRSA)

1961年に初めて英国より報告され、日本国内においては、1980年代より各医療施設での分離が急増、社会的な問題となった。



その後も新たな抗MRSA薬の開発や院内感染対策などの取り組みが行われるが、今なお、臨床的に重要で、院内感染対策上も苦慮することが多い感染症の原因菌の一つである。

黄色ブドウ球菌薬剤耐性化の歴史



1940
ペニシリンナーゼ産生
黄色ブドウ球菌

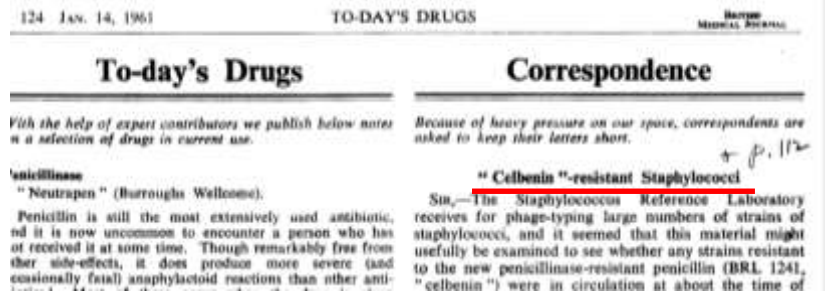
1960
メチシリン耐性
黄色ブドウ球菌
(MRSA)

1980
MRSAの蔓延

1990
バンコマイシン耐性
腸球菌
(VRE)

2000
バンコマイシン耐性
黄色ブドウ球菌
(VRSA)

市中感染型
MRSA



メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

- メチシリンのMICが $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上
- ヒトの鼻腔などに常在しやすく、除菌困難なグラム陽性球菌
- 国内の多くの施設で、黄色ブドウ球菌の40-50%前後を占める。
- 院内感染症の重要な原因菌
- 接触感染で伝播
- 五類感染症一定点把握疾患

MRSAの定義

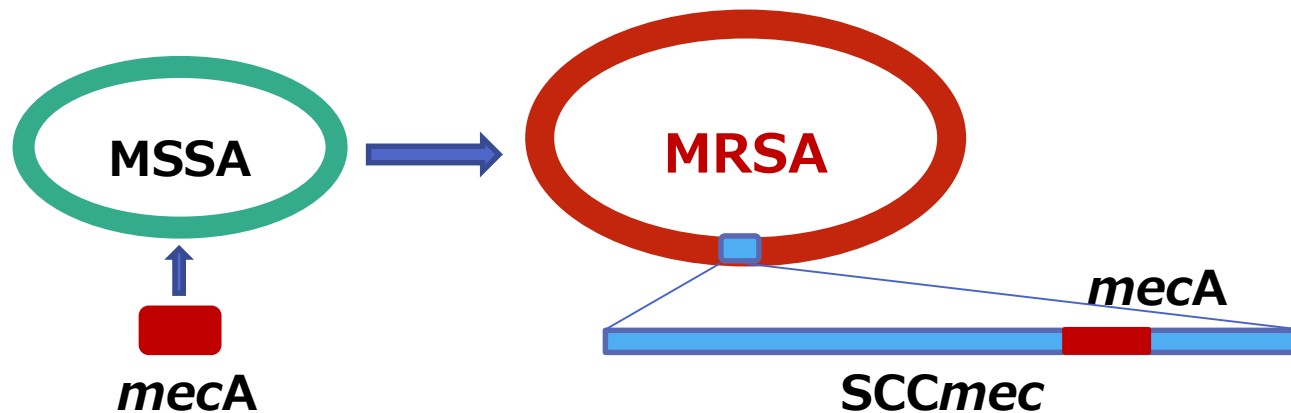
mecA 遺伝子を保有する *Staphylococcus aureus*
およびオキサシリン (oxacillin) の MIC $\geq 4\mu\text{g/ml}$

※ *mecA*遺伝子とは

β -ラクタム系抗菌薬に親和性が低いペニシリン結合タンパク 2' (Penicillin Binding Protein 2 prime : PBP2') の産生に関する遺伝子のこと

⇒ PBP2' が産生されることにより、 β -ラクタム系抗菌薬存在下でも、MRSAの細胞壁合成が阻害されず、MRSAは増殖できる

*mecA*遺伝子の存在領域

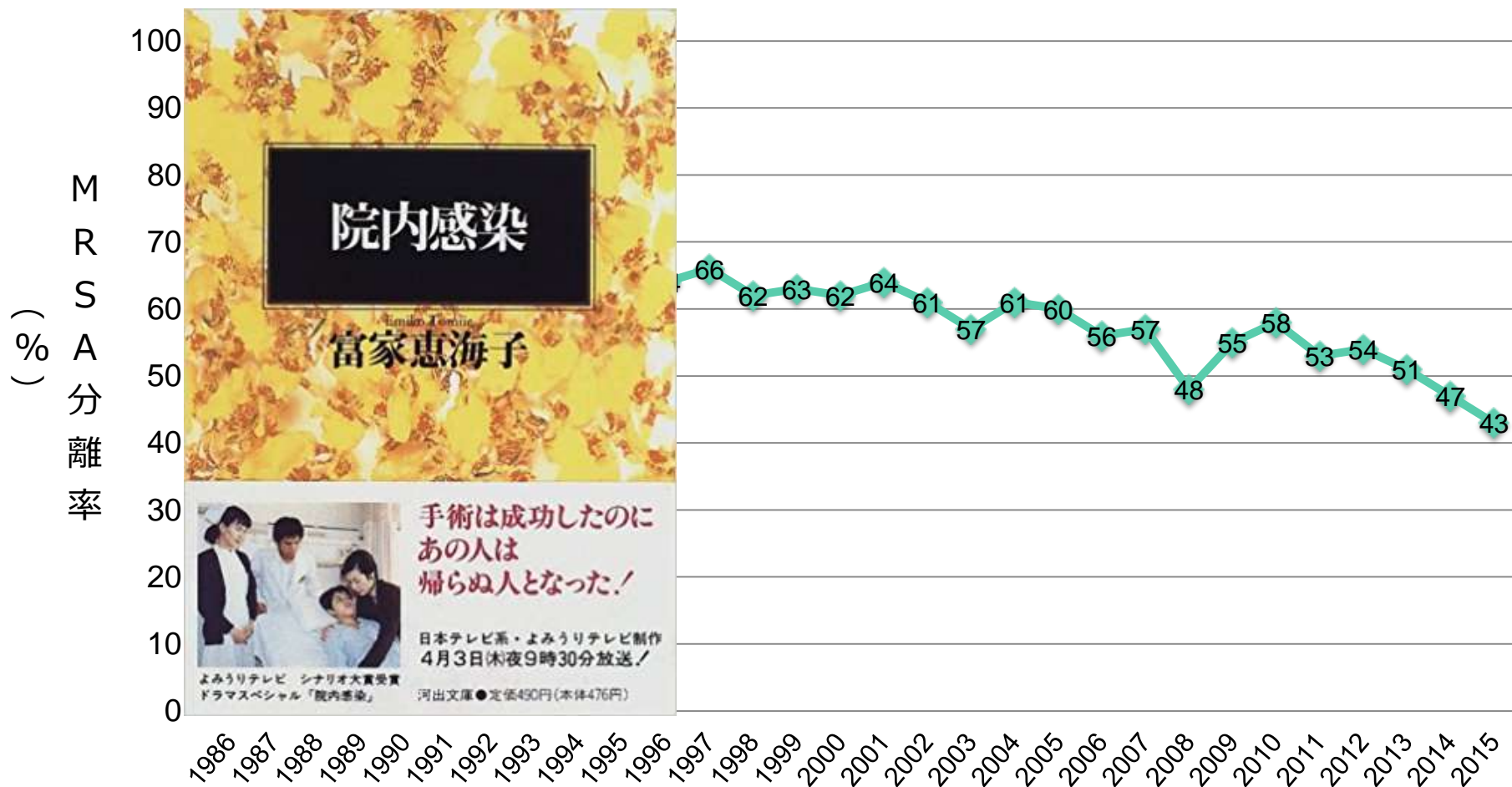


- 挿入に関与する組み換え遺伝子
 ccr (chromosomal cassette recombinase) 遺伝子
- トランスポゾンTn554
 erythromycin耐性遺伝子などを保有

これらが存在する染色体DNAの領域

SCC*mec* (Staphylococcus cassette chromosome *mec*)

長崎大学病院における 黄色ブドウ球菌中のMRSAの割合



耐性菌の推定患者数と死亡者数

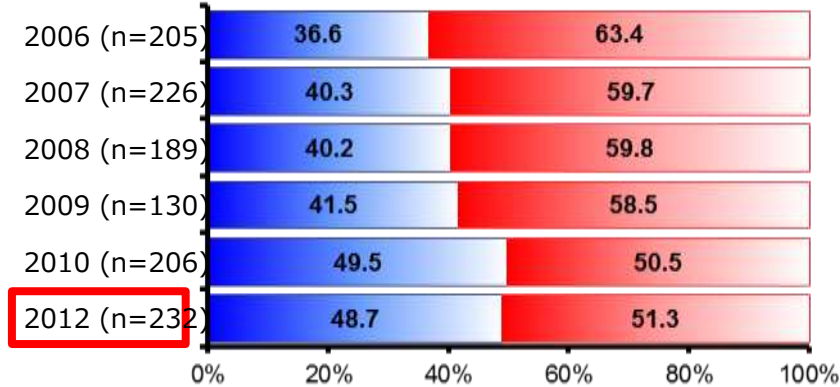
(米国、2013)

菌名	推定患者数	推定死亡者数
MRSA	80,000	11,000
耐性肺炎球菌	1,200,000	7,000
ESBL産生菌	26,000	1,700
VRE	20,000	1,300
CRE	9,300	610
多剤耐性アシネトバクター	7,300	500
MDRP	6,700	440

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス（呼吸器感染症）

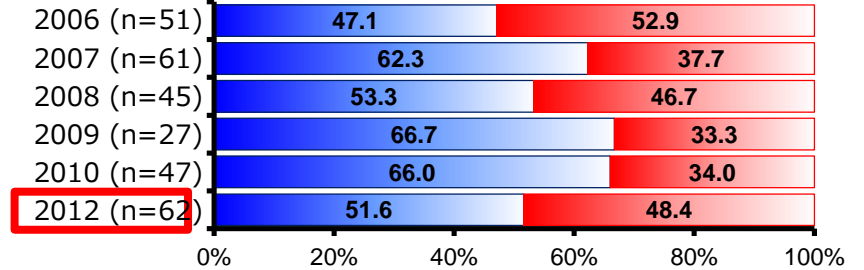
Staphylococcus aureus（2006～2012）

Total

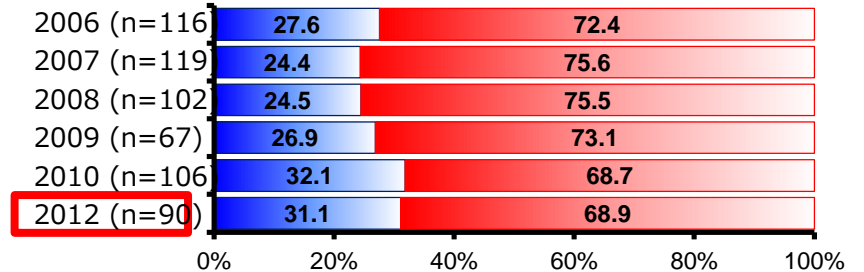


- MSSA: Oxacillin susceptible *Staphylococcus aureus*, MIC of Oxacillin ≤ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$
- MRSA: Oxacillin resistant *Staphylococcus aureus*, MIC of Oxacillin ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$

CAP (community-acquired pneumonia)

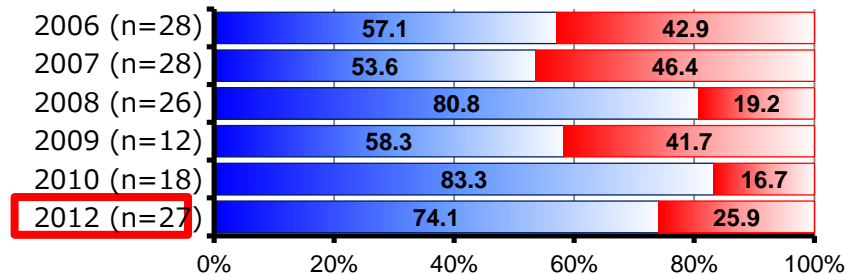


HAP (hospital-acquired pneumonia)



AECRD

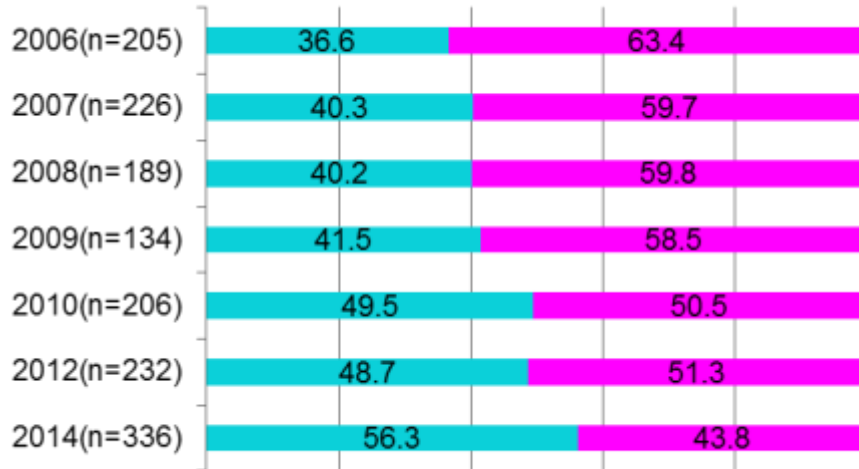
(acute exacerbations of chronic respiratory diseases)



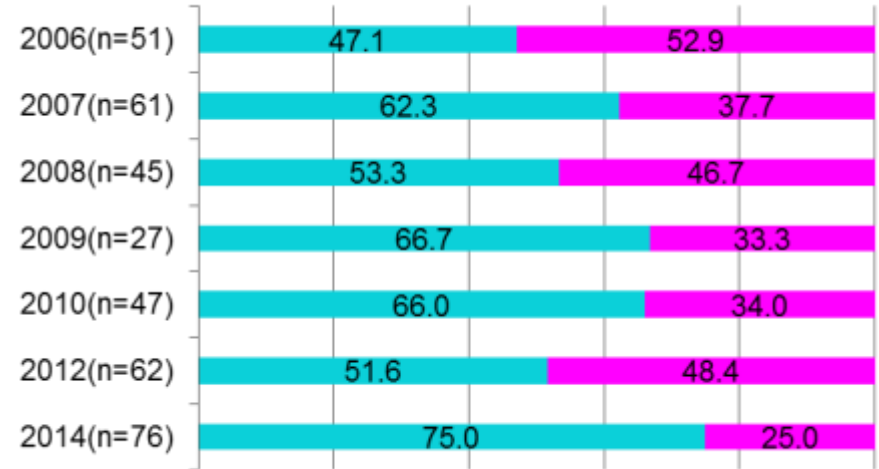
三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス（呼吸器感染症）

Staphylococcus aureus（2006～2014）

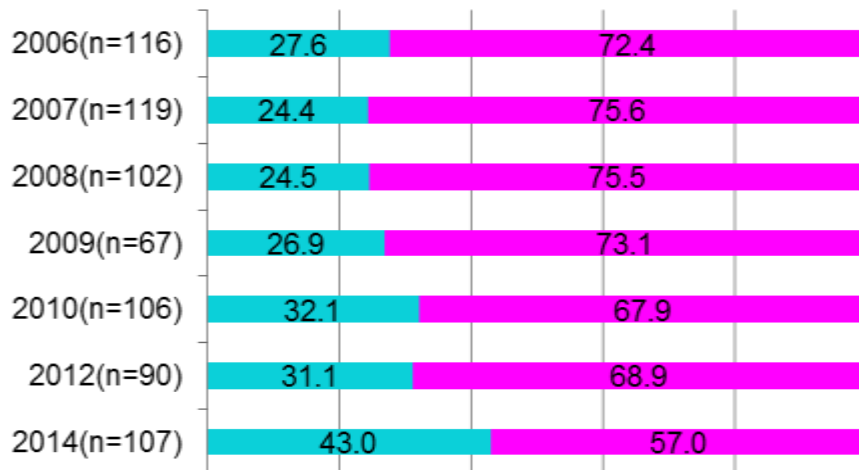
Total



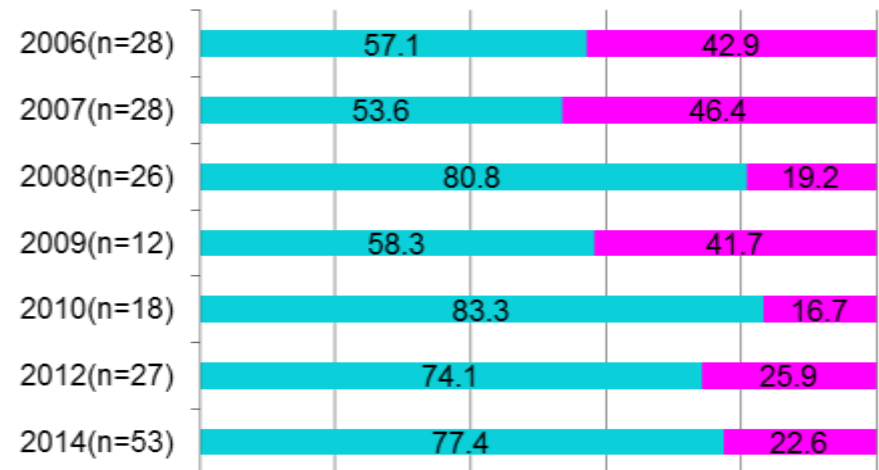
CAP: Community-acquired pneumonia



HAP: Hospital-acquired pneumonia



AECRD: Acute exacerbation of chronic respiratory diseases

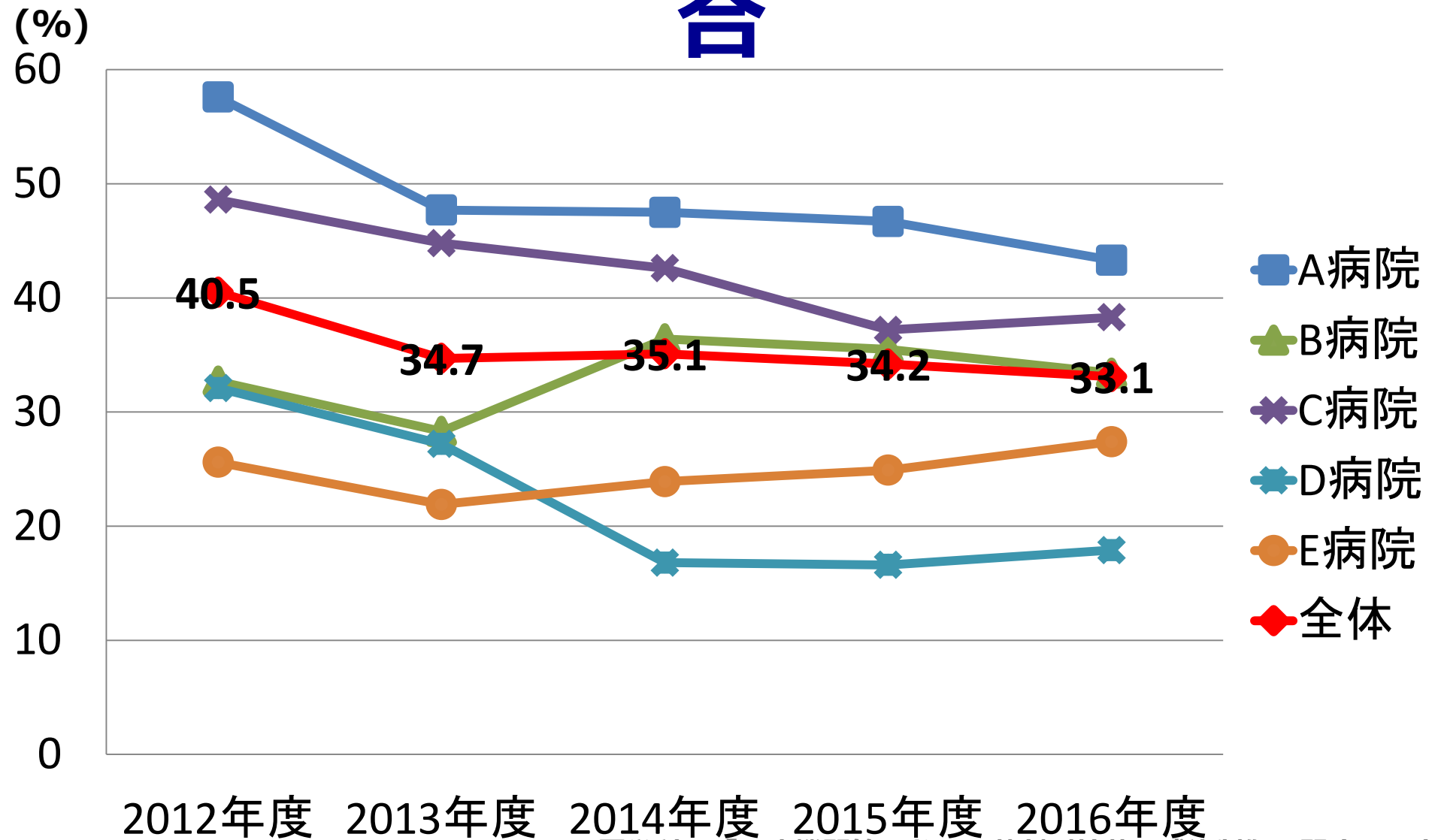


**厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症および予防接種政策推進研究事業**

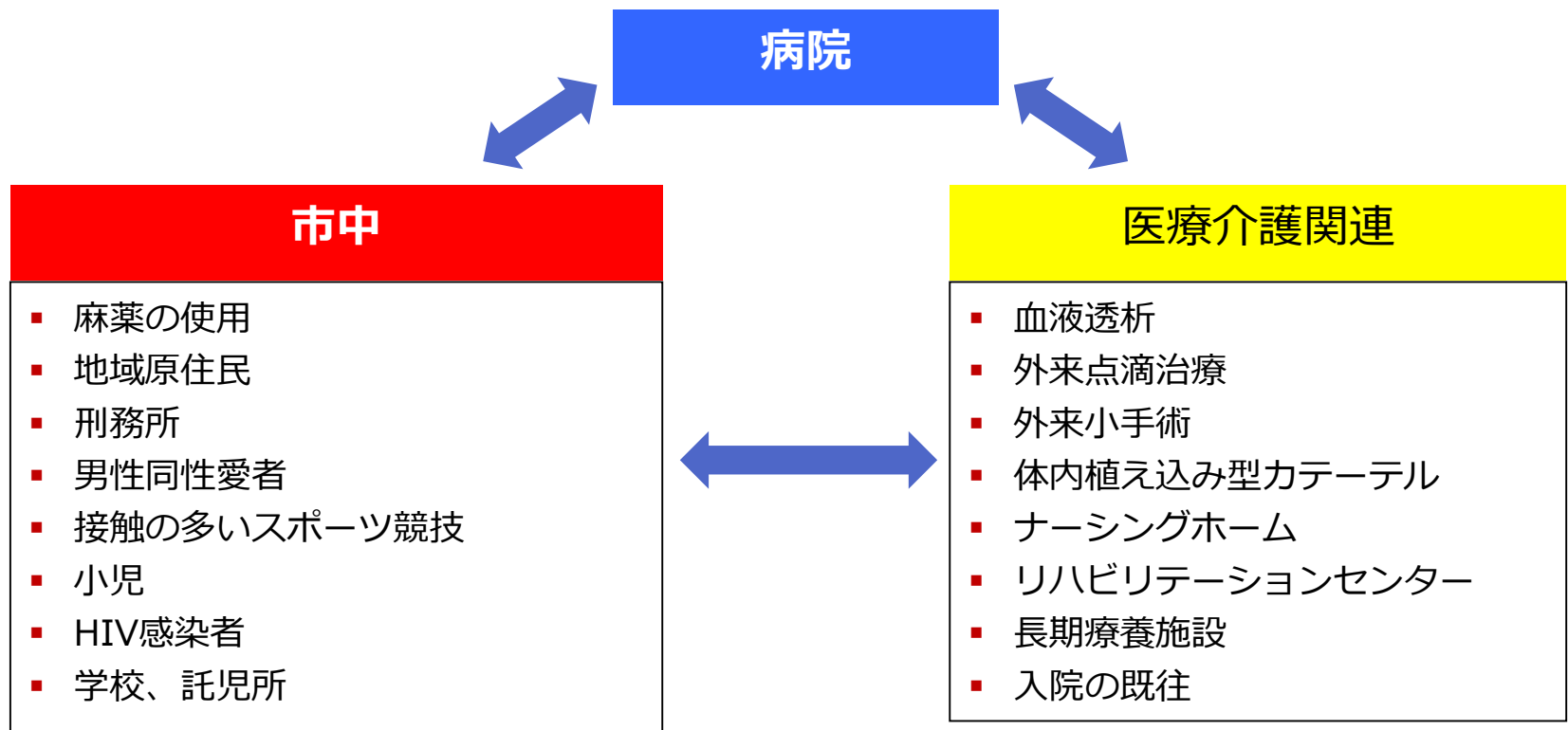
「医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究（28140301）」

研究代表者：柳原 克紀（長崎大学）
研究分担者：大石 和徳（国立感染症研究所）
賀来 満夫（東北大学）
三鴨 廣繁（愛知医科大学）
山本 善裕（富山大学）
泉川 公一（長崎大学）
大曲 貴夫（国立国際医療研究センター）

*S. aureus*におけるMRSAの割合



MRSAは院内感染だけではない!



MRSA感染症の病態は複雑化

1. Otter JA, French GL. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:227-239.
2. Popovich KJ, Weinstein RA. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:9-12.

HA-MRSAとCA-MRSAの違いは？

- ◆ 院内感染型 ……従来より医療施設にて分離されていた
(Hospital-associated MRSA : HA-MRSA)
- ◆ 市中感染型 ……入院歴のない健常人の間で広まった
(Community-acquired MRSA : CA-MRSA)

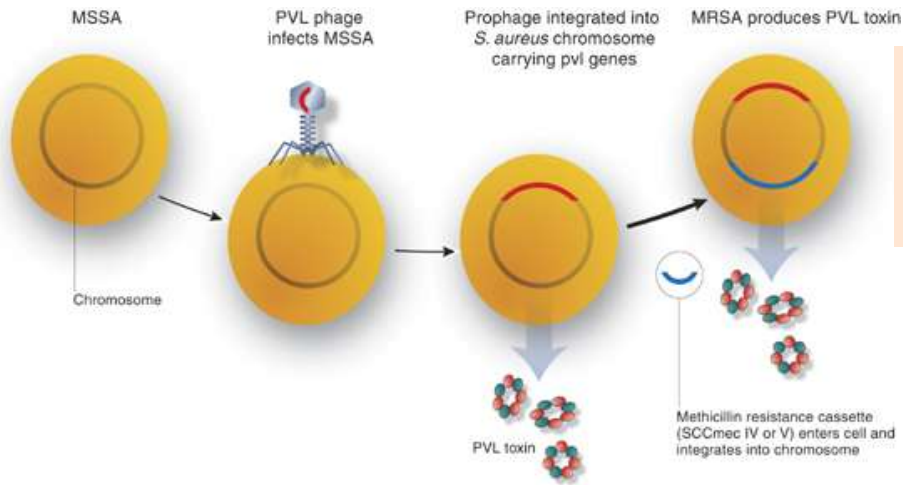
HA-MRSAとCA-MRSAでは…

- ・白血球破壊毒素 (Panton-Valentine leukocidin : PVL) の産生
- ・ブドウ球菌カセット染色体*mec*
(Staphylococcus cassette chromosome *mec* : SCC*mec*) タイプ
に違いがある！

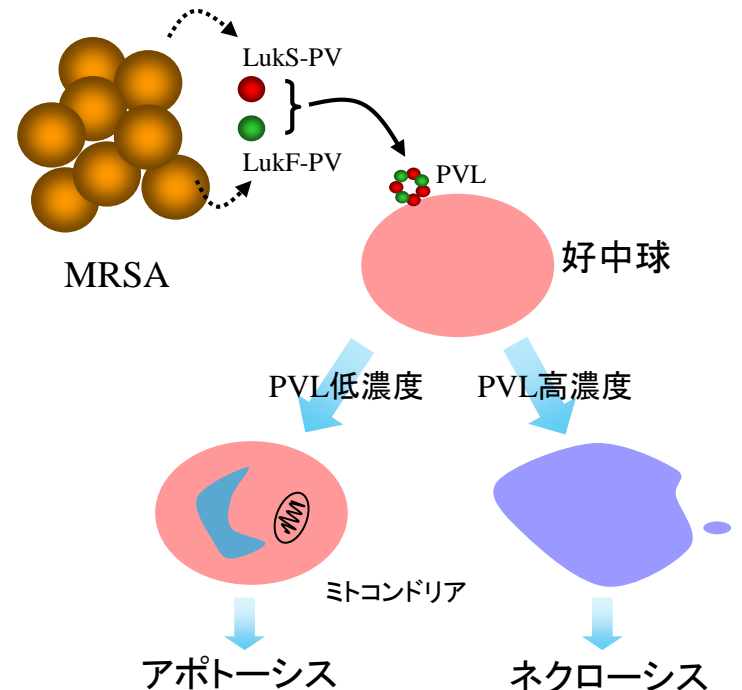
院内感染型および市中感染型の特徴

	院内感染型	市中感染型
主な SCCmec の遺伝子型	type II (I, III)	type IV
薬剤感受性	多剤耐性	オキサシリンには耐性 他の多くの抗菌薬に感性
主なクローン	New York/Japan	USA300 (主に米国)
毒素	TSST-1など 種々の毒素	PVL、表皮剥離毒素 (ET)
感染部位	各種臓器	主に皮膚軟部組織

PVL (Panton-Valentine-leukocidin)



白血球溶解毒素のことで、2つのタンパクLukSとLukFが協同して作用する2成分性毒素。(6~8量体)
これらのタンパクの遺伝子 *lukS*, *lukF* は溶原化ファージのゲノム上にコードされていると報告されている。

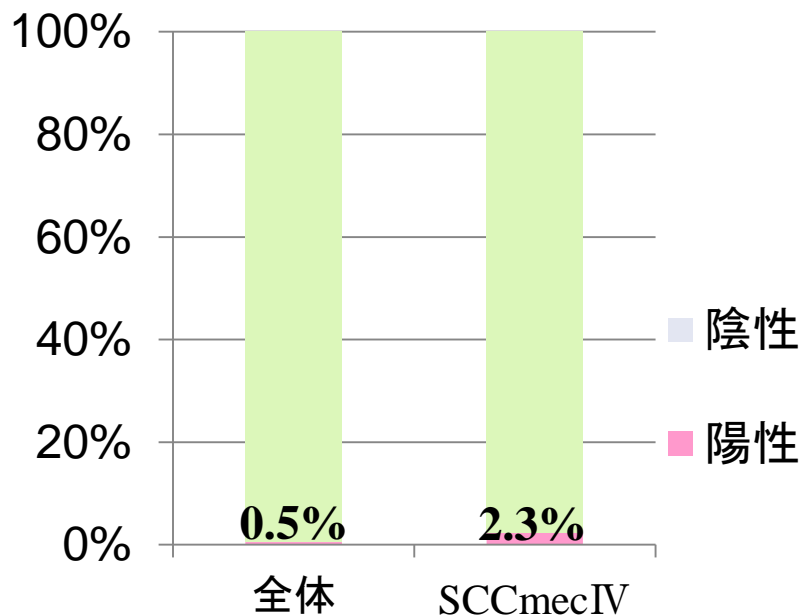
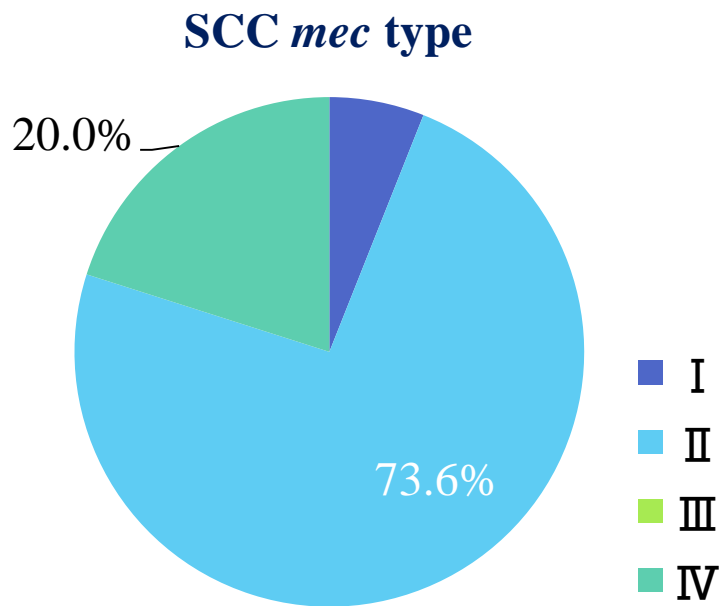


白血球の中でも主に好中球に作用し、低濃度ではアポトーシスを、高濃度ではネクローシスを誘導する。
このようにしてPVLは、細菌の除去に重要な好中球を破壊するため、PVL陽性MRSA感染患者は重症化し、予後不良なことが多いとされている。

(Boyle-Vavra S *et al. Lab Invest* 87:3-9, 2007.)

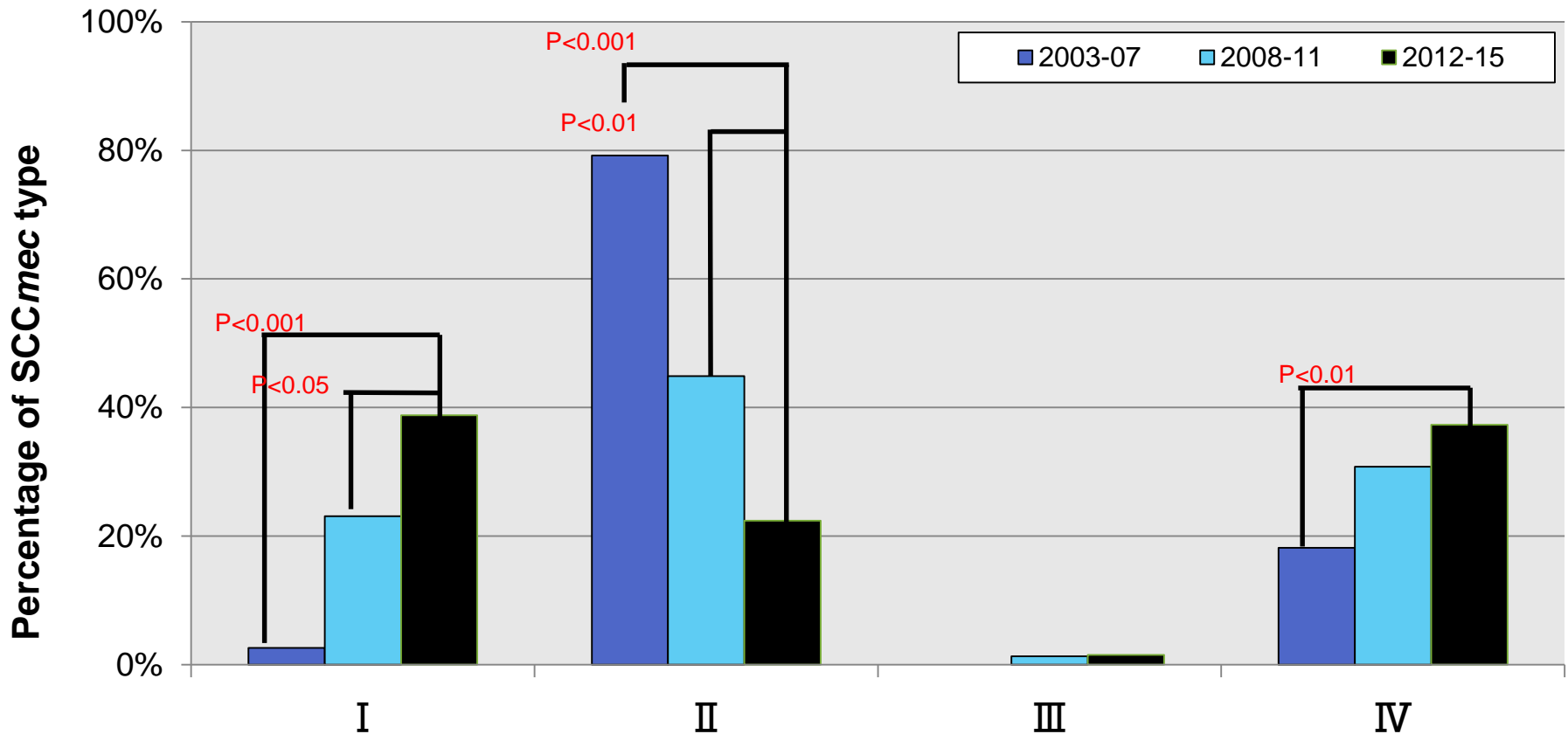
国内の16施設にて分離されたMRSA

期間: 2008年～2009年
対象: MRSA 857株



(Yanagihara K, et al Diagn Microbiol Infect Dis 72,2012)

MRSAのSCCmec typeの変化

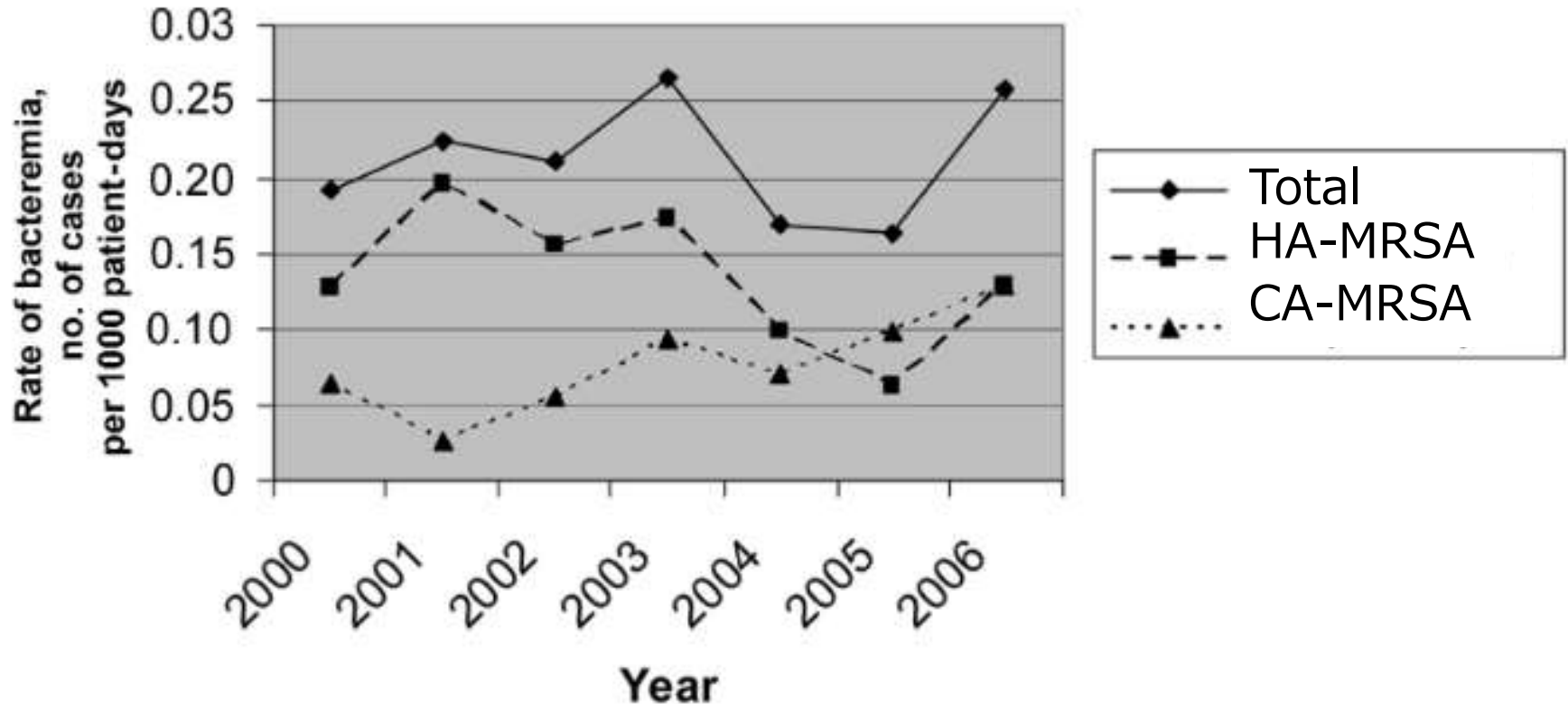


長崎大学病院で血液培養から検出されたMRSAの解析では、従来の院内感染型MRSAであるSCCmec IIが減少し、市中感染型であるSCCmec IVが増加していた。

市中MRSAの現状は？

- 2010年から2012年まで24都道府県内の107施設において、**SSTI患者**から分離されたMRSA 625 株を解析した。
- **SCCmec types IVは266 株 (43%)**、**Vは114 株 (18%)**であった。
- **Panton-Valentine leukocidin (PVL) 遺伝子保有株 (57 strains, 9%)**, **exfoliative toxin (ET) 保有株 (179 strains, 29%)**であった。

海外におけるSCCmec typeの 変化



海外でも、菌血症を起こしたMRSAにおいて
CA-MRSAが占める割合が増加している。

家畜からヒトへのMRSAの伝播

NEWSFOCUS

INFECTIOUS DISEASE

From Pigs to People: The Emergence of a New Superbug

The discovery of a novel strain of MRSA able to jump from livestock to humans has sparked a multicountry effort to see how dangerous it might be



Index case. MRSA from pigs on Eric and Ine van den Heuvel's farm was detected in their daughter, Eveline, when she was an infant.

Ferber D. Science. 329: 1010-1, 2010

- 家畜からヒトへのMRSAの伝播については、まだ一定の見解は得られていない。また、食肉からの感染事例も報告はされていない。
- ただし、オランダなどではブタ由来のMRSA（MLST CC398）が養豚業従事者から検出されている事例の報告もあり、注意が必要である。

Kock R, et al. Euro Surveill. 15: 19688, 2010

緑膿菌

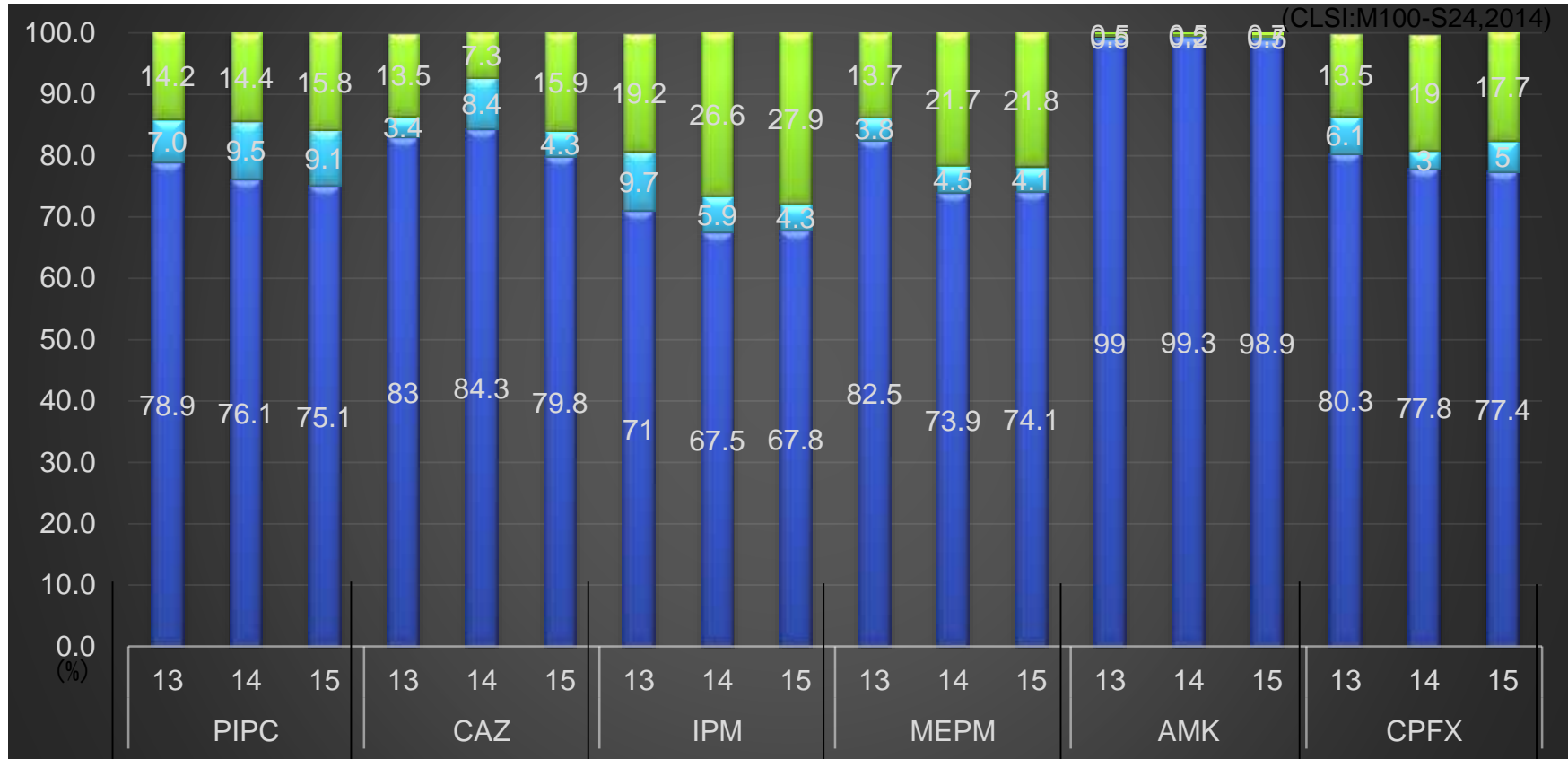
「緑膿菌」という和名は、本菌が傷口に感染したときに、しばしば緑色の膿が見られることから名付けられた。

*Pseudomonas aeruginosa*の *aeruginosa*も「緑青に満ちた」を意味するギリシア語に由来している。

緑膿菌の形態



緑膿菌の感受性成績



S	≤ 16	≤ 8	≤ 2	≤ 2	≤ 16	≤ 1
I	32-64	16	4	4	32	2
R	≥ 128	≥ 32	≥ 8	≥ 8	≥ 64	≥ 4

MDRPの耐性基準

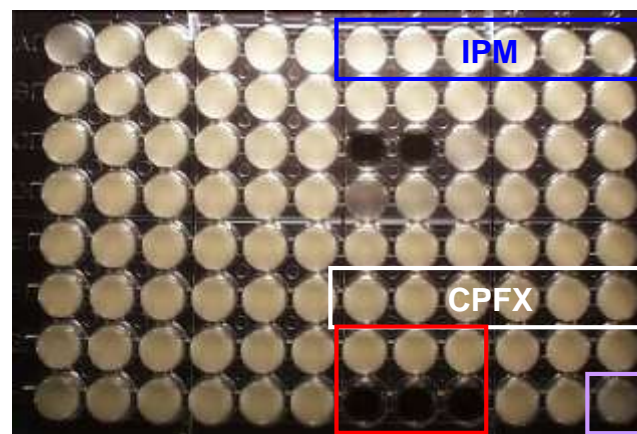
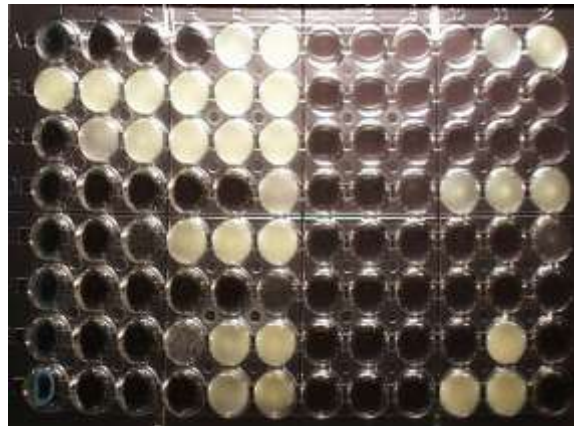
薬剤	MIC (μg/mL)	ディスク阻止円直径(mm)
イミペネム	≥16	≤13
アミカシン	≥32	≤14
シプロフロキサシン	≥4	≤15

多剤耐性緑膿菌 (5類感染症/定点把握疾患) (Muti-Drug Resistant Pseudomonas aeruginosa)

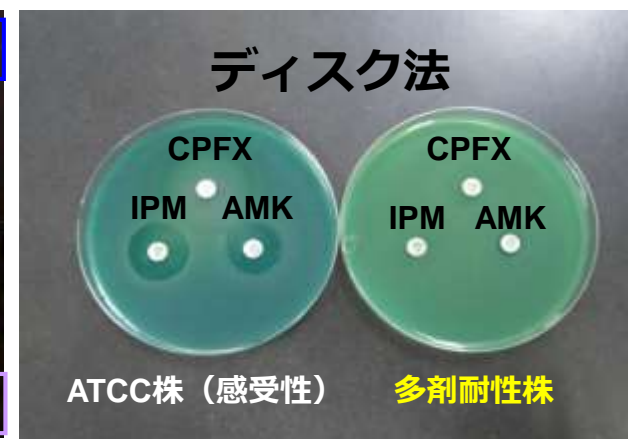
カルバペネム系(IPM: $\geq 16\mu\text{g/ml}$)、フルオロキノロン系(CPFX: $\geq 4\mu\text{g/ml}$)、アミノ配糖体系(AMK: $\geq 32\mu\text{g/ml}$)の3系統の薬剤に対し、すべて耐性と判定された緑膿菌。とくにメタロ- β -ラクタマーゼ(MBL)産生株はほぼすべての薬剤に高度耐性を示す。

緑膿菌 (ATCC株)

多剤耐性緑膿菌 (X型)



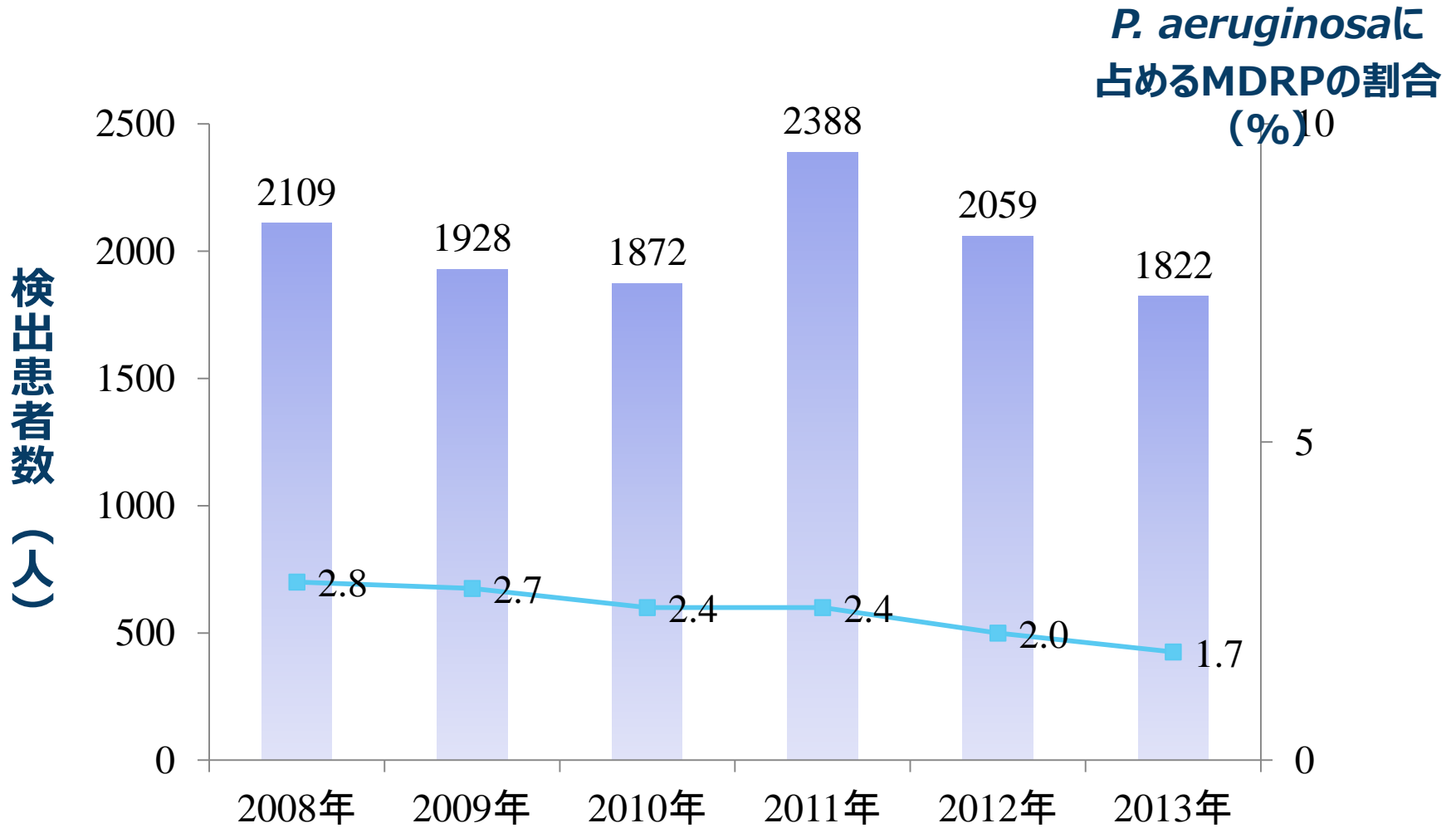
CAZ+SMA AMK



ATCC株 (感受性)

多剤耐性株

MDRP分離状況



(Japan Nosocomial Infection Surveillance ; JANIS 2013)

本邦のMDRPのアウトブレイク

年度	病院	事例
2004年	大阪大学	心臓血管外科・小児外科術後，経食道エコーブ コープローブ
2004年	京都大学	血液内科，尿道留置カテーテル事例
2004年	埼玉医科大学	複数病棟，尿道留置カテーテル，気管内吸引 装置
2005年	長崎大学	採尿カップ，複数病棟
2006年	高知大学	簡易トイレの洗浄ブラシ
2006年	東京医科大学	汚染処理室シンク
2007年	大阪大学	気管支鏡
2008年	札幌医科大学	高度救命救急センター，熱傷患者，シャワー浴

長崎大病院

院内感染？5人死亡

50〜70代男性 多剤耐性緑膿菌を検出

長崎大医学部・歯学部付属病院（長崎市、江口勝美病院長）は29日、入院患者5人が2月から8月にかけて死亡し、いずれも体内から抗生物質の効かない多剤耐性緑膿菌（MDRP）を検出したと発表した。感染源と感染経路は特定できていないが、何らかの医療行為を介して院内感染した疑いが強いとみており、近く外部の専門医による調査委員会を設けて調査を進める。

病院によると、5人は50〜70歳の男性。入院の経緯は、うち1人が2月、別の患者のプライバシーを理由に明らかでない2人が8月に相次いで死亡

染していたことから、内部での感染対策委員会で調査してきた。その結果、4人から検出した菌は遺伝子の型が一致した菌は遺伝子の型が一致

先端病院 耐性菌の危険 識者指摘

院内感染に詳しい医療ジャーナリストの松沢美さん（東京在住）は「高度医療の最先端をいく大病院こそが、MDRP感染の危険が高まっている」と警鐘を鳴らす。

MDRPについては、今年8月、島根県益田市の益田赤十字病院で死亡した入院患者2人から検出され、院内感染の疑いが出ている。昨年は、大阪大病院で入院患者9人が感染して1人が死亡、京都大病院でも11人が感染し、2人が死亡した。

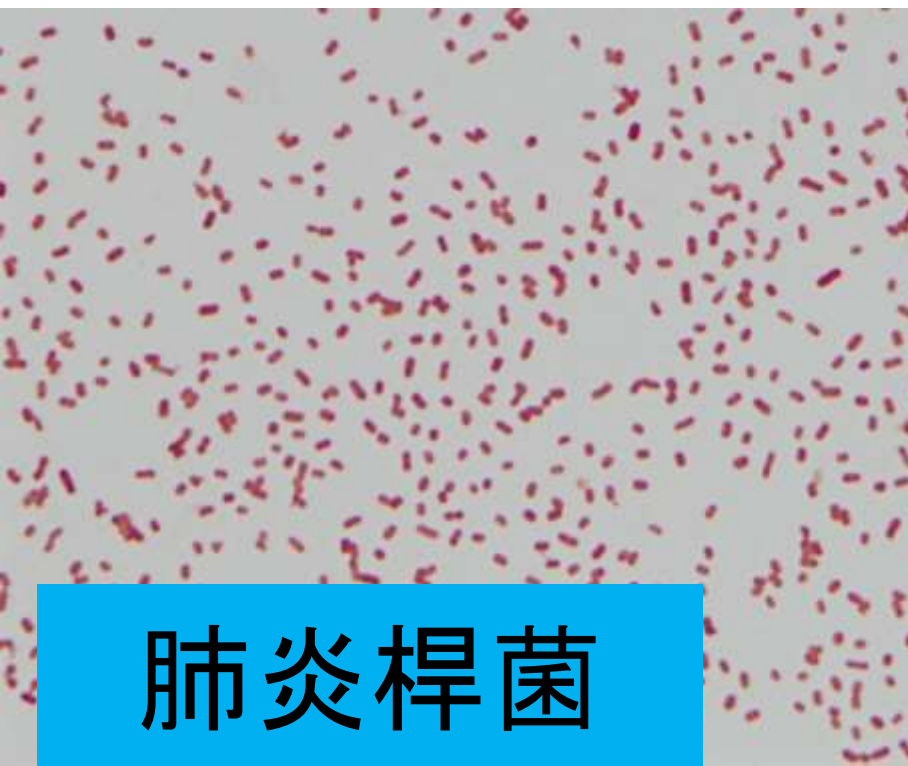
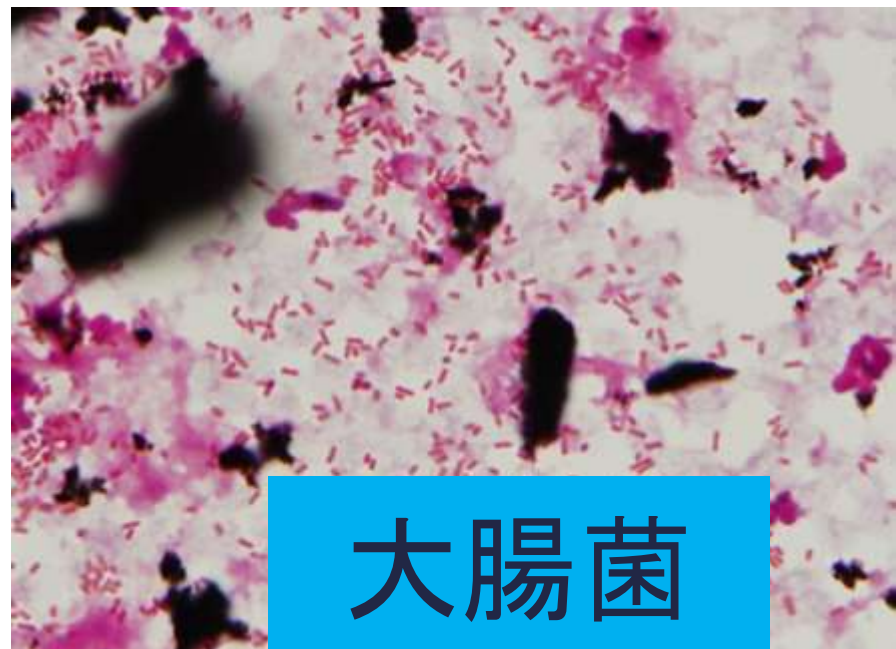
松沢さんは「院内での徹底した衛生管理は当然だが、耐性のついた菌の発生を防ぐ根本的な対策にはならない」と指摘。「即効薬となる解決策はなく、強い抗生物質に頼り過ぎていて医療現場の現状を見直していくしかない」と話す。

もともと緑膿菌は、土中

医療現場の現状を見直して

2005年9月27日

基質拡張型 β ラクタマーゼ
(ESBL) 産生菌

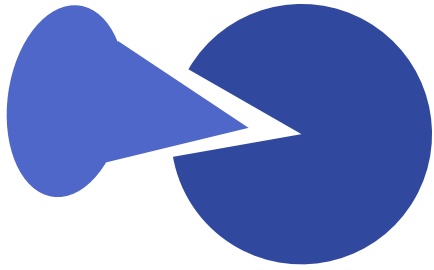


ESBL産生グラム陰性桿菌

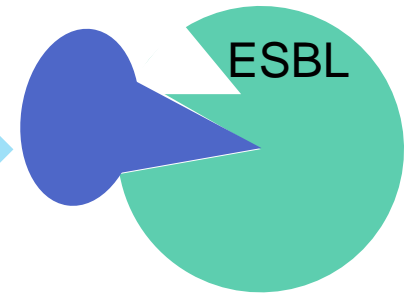
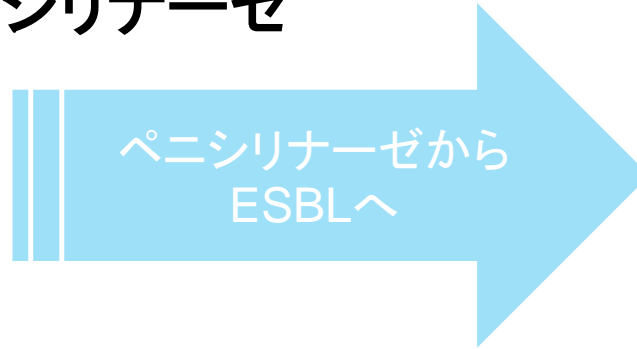
- **ESBL = 基質特異性拡張型βラクタマーゼ (Extended-spectrum β-lactamase)**
- **ペニシリン系、第3、4世代を含む全てのセファロスポリン系やモノバクタム系抗菌薬を分解可能なβラクタマーゼ**
- **ニューキノロン系にも耐性となっていることがある。**

ESBLの作用

ペニシリン

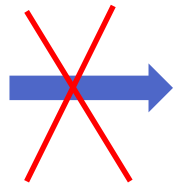
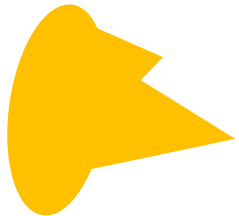


ペニシリナーゼ



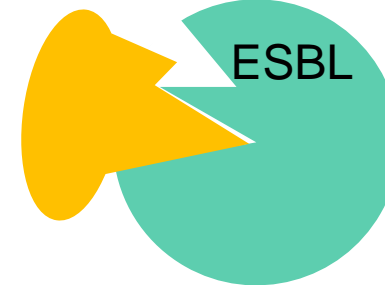
ESBL

第3世代セファロスポリン

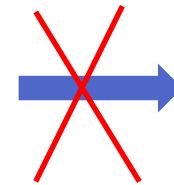
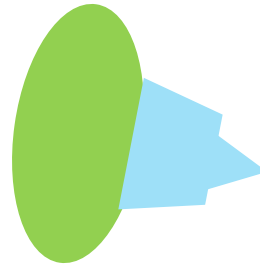


ペニシリナーゼ

セファマイシン
カルバペネム



ESBL



ESBL

ESBLとは?

- 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ

Extended Spectrum Beta-Lactamase

Type A
β-ラクタマーゼ

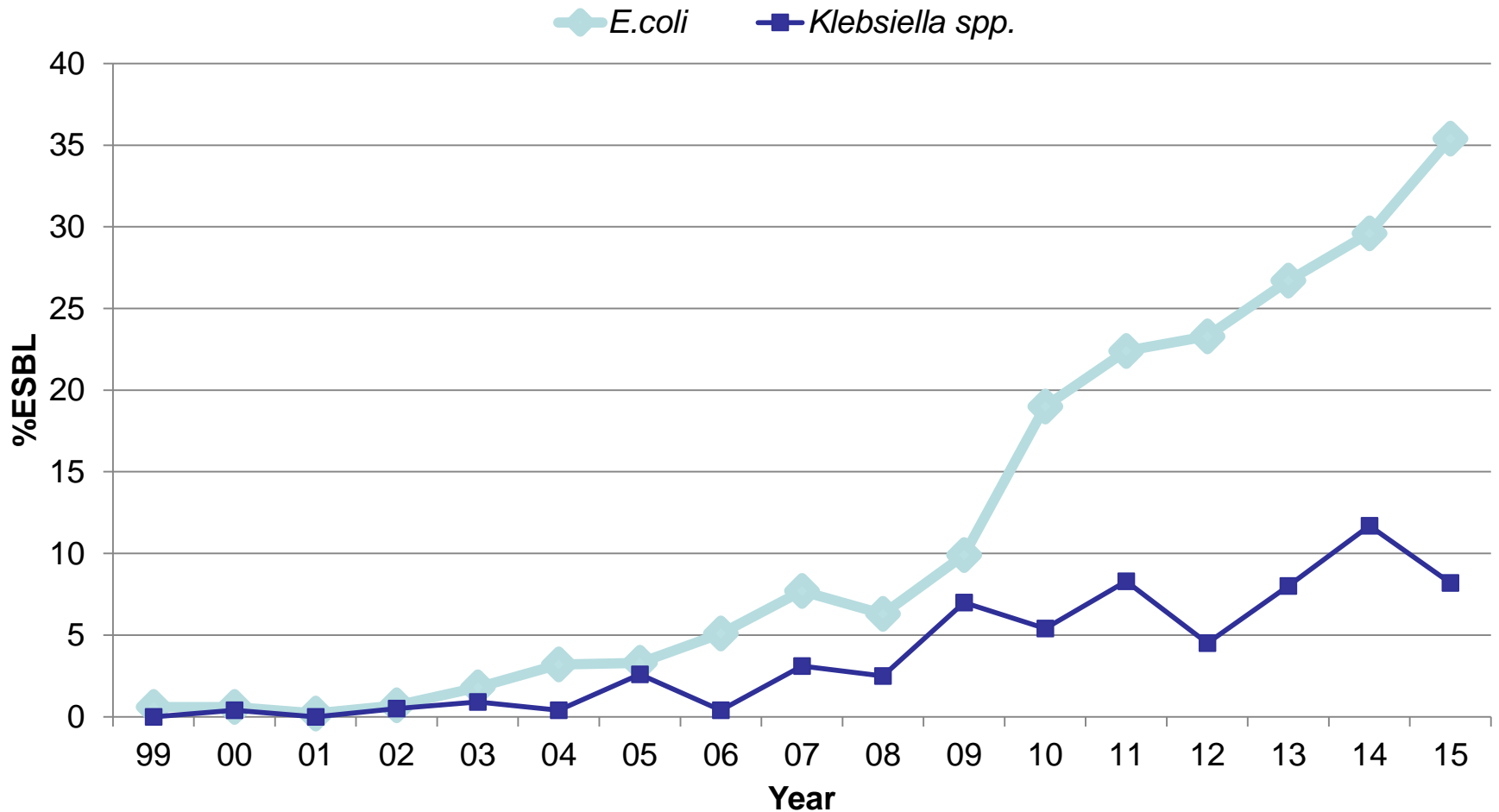
ESBL

ペニシリン系

セフェム系

カルバペネム系

長崎大学病院における ESBL産生株の年次推移



ESBL産生菌の割合

E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca, P. mirabilis

(%)

30

25

20

15

10

5

0

A病院

B病院

C病院

D病院

E病院

全体

8.9

9.7

11.5

11.9

12.7

2012年度

2013年度

2014年度

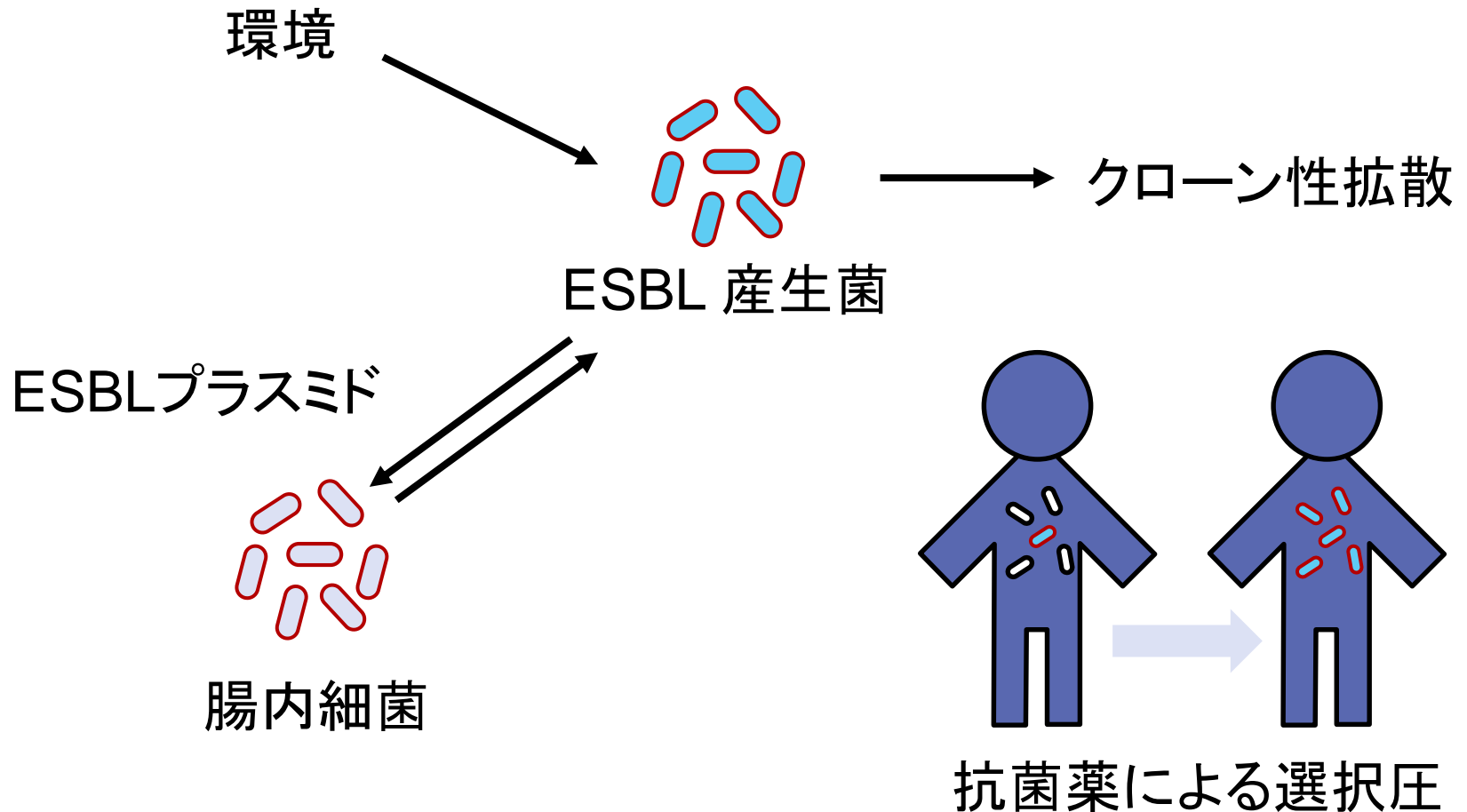
2015年度

2016年度

厚労科研「医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究

(28140301)」

なぜESBLが増えているのか？



ESBL産生菌の問題点

- ESBL産生菌は日本だけでなく世界的に増加傾向にある。
1) Bhatnagar S, et al. J Clin Microbiol. 49: 882-90, 2009
- ESBL産生菌は従来の院内感染症の原因微生物としてだけでなく、市中感染の原因微生物としても拡散している。
2) Luvsansharav M, et al. J Emerg Infect Dis. 17: 225, 2011
- 健常成人においても腸内細菌の保有率が6.4%と高かったことが報告されている。
3) Narasany K, et al. Emerg Infect Dis. 10: 597-602, 2004
- 市中での拡散については、旅行者による渡航先からの持ち込みや¹⁾、家禽肉の汚染が指摘されているが²⁾、どのような経路で拡散しているのかは特定されていない。
4) Warren RE, et al. J Antimicrob Chemother. 61: 504-8, 2008

カルバペナム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)とは？

- ・カルバペナム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)は、米国疾病予防センター (CDC)や感染症専門医も危機感を強めており、マスコミでは「**悪魔の耐性菌**」として注目されている。
- ・腸内細菌は、ヒトの腸管内に生息し、敗血症、腹膜炎、尿路感染症、呼吸器感染症、術後感染の原因菌であり、その特効薬である**カルバペナム系抗菌薬に耐性を示す菌がCREである。**
- ・CREの耐性機序は、カルバペナム系抗菌薬分解酵素である各種**カルバペネマーゼの産生、AmpC・ESBLの過剰産生、膜透過性 (ポーリン) の低下**などがある。

長崎大学病院でのCREのアウトブレイク



2015/3/24の新聞発表

新生児治療室で院内感染 長崎大病院

西日本新聞 2月26日(木)9時28分配信

ツイート 1



長崎大病院（長崎市）
児特定集中治療室（NIC）
入院した新生児40人のうち
バベナム（CRE）が検出
された。うち2人が感染し発

**長崎大病院 新生児CRE院内感染
受け入れ再開めど立たず**
第三者委設置し時期判断
長崎大病院（長崎市）の新生児特定集中治療室（NIC）で、院内感染が拡大している。長崎県は、感染拡大防止のため、2月26日にNICの稼働を一時停止し、院内感染の拡大防止を図っている。長崎県は、感染拡大防止のため、2月26日にNICの稼働を一時停止し、院内感染の拡大防止を図っている。

長崎新聞

**新生児受け入れ
再開時期を延期**
長崎大病院のNIC（新生児特定集中治療室）で、院内感染が拡大している。長崎県は、感染拡大防止のため、2月26日にNICの稼働を一時停止し、院内感染の拡大防止を図っている。長崎県は、感染拡大防止のため、2月26日にNICの稼働を一時停止し、院内感染の拡大防止を図っている。

読売新聞

耐性菌職員介し拡大か
長崎大病院 外部組織調査を公表
長崎大病院（長崎市）のNIC（新生児特定集中治療室）で、院内感染が拡大している。長崎県は、感染拡大防止のため、2月26日にNICの稼働を一時停止し、院内感染の拡大防止を図っている。長崎県は、感染拡大防止のため、2月26日にNICの稼働を一時停止し、院内感染の拡大防止を図っている。

西日本新聞



耐性菌 4 人感染、うち死亡 2 人に影響か 福岡・東筑病院

北九州市八幡西区の東筑病院は 10 日、入院患者 4 人から、ほとんどの抗生物質が効かないとされるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）を検出したと発表した。3 人が肺炎で死亡し、うち 2 人は CRE の影響が否定できないという。院内感染防止のため感染者を個室に移し、入院患者全員の検査を進めている。

病院の説明によると、昨年 10 月に 90 代の女性から菌を検出。7 月に肺炎で死亡したが、CRE が原因ではないという。今年 6～7 月には 80～90 代の男性患者 3 人から菌を検出。うち 2 人が肺炎で死亡しており、病院は「因果関係は不明だが、感染が影響を与えた可能性がある」としている。残る 1 人は入院中だが、命に別条はないという。

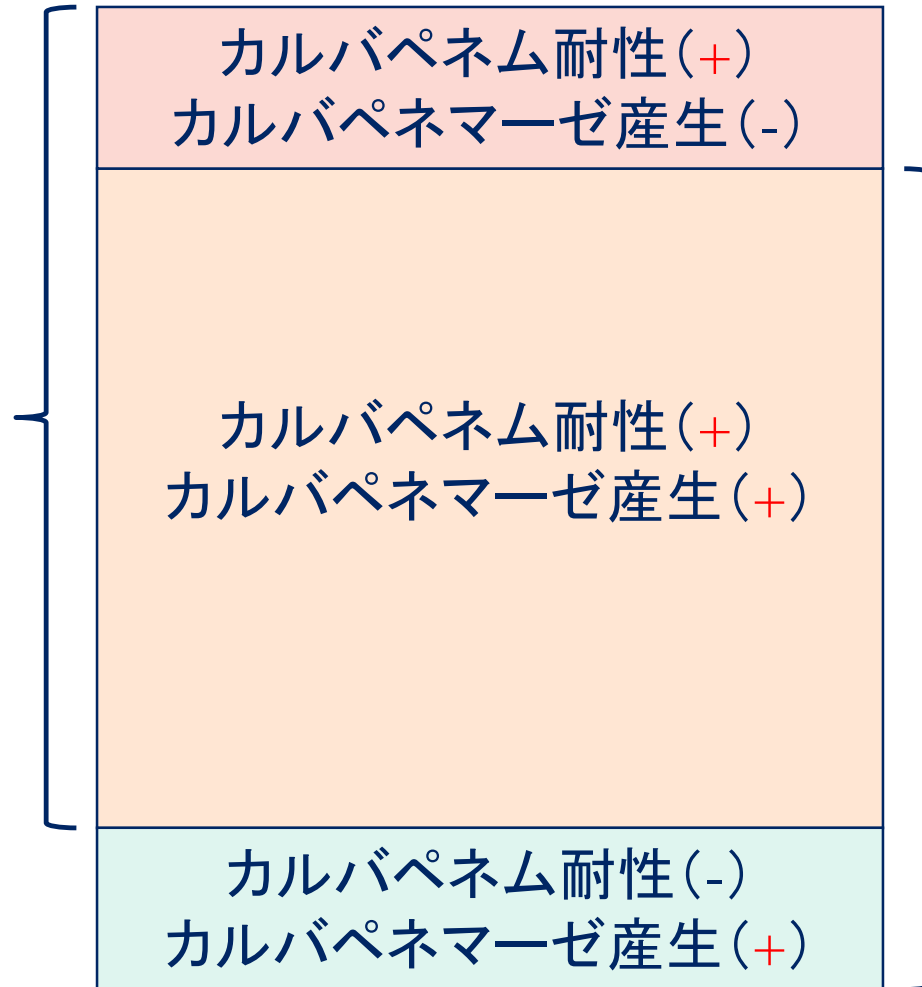
2017年8月10日 (木)配信朝日新聞

CREとCPE

- **カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; CRE)**
- **カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; CPE)** 耐性がカルバペネマーゼの産生によるものである。CPEは必ずしもカルバペネムに耐性を示さないものの、院内感染対策上は検出することが望ましい。CPEを検出する方法として、カルバペネマーゼ遺伝子検出や阻害剤ディスクを利用した方法などが提唱されているが、これらをすべての菌株に実施するのは難しい。

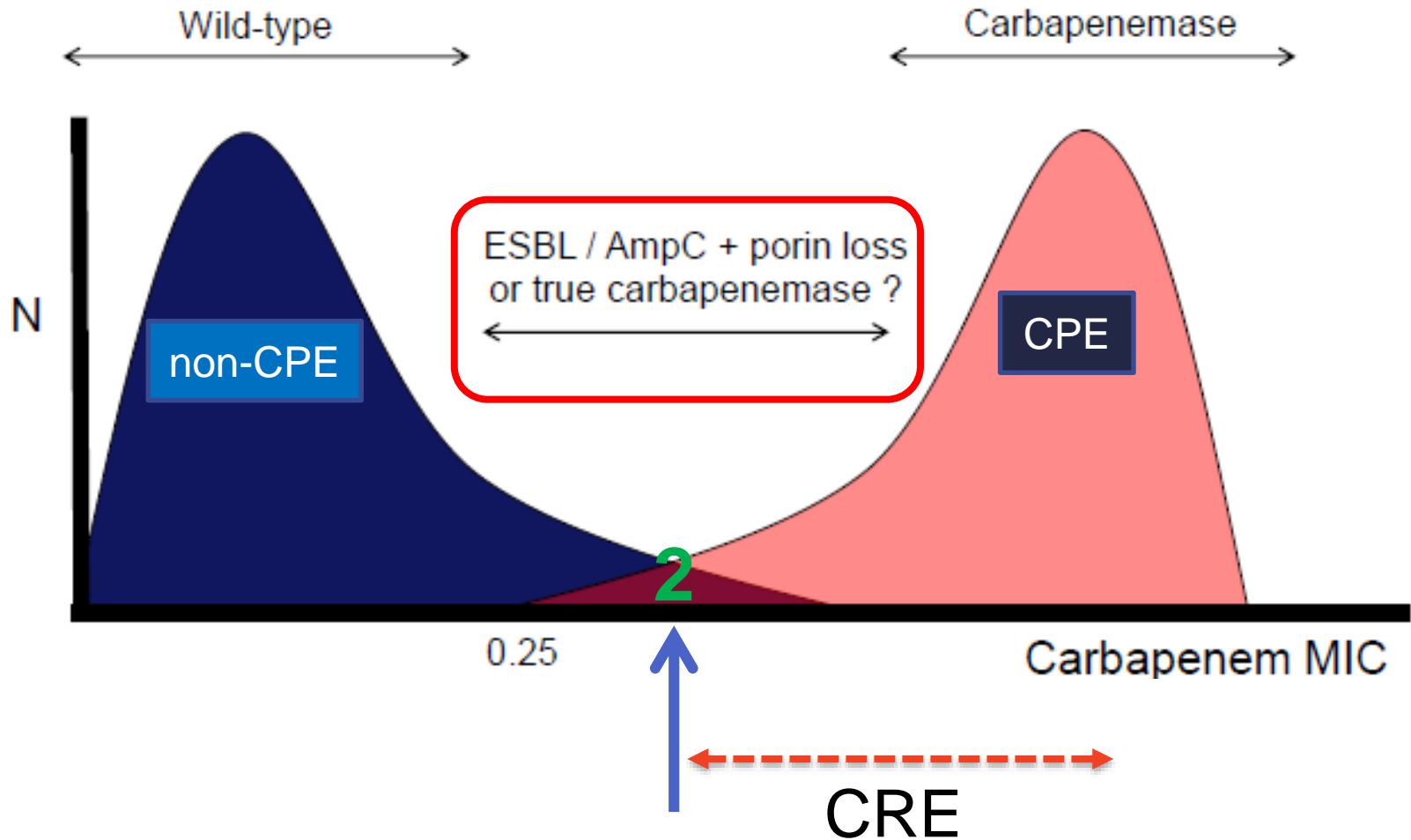
CRE (カルバペネム耐性腸内細菌科細菌) と CPE (カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌)

カルバペネム
耐性
腸内細菌科細菌
(日本のCRE
の定義)



カルバペネマーゼ
産生
腸内細菌科細菌
(CPE)

CPEの分布



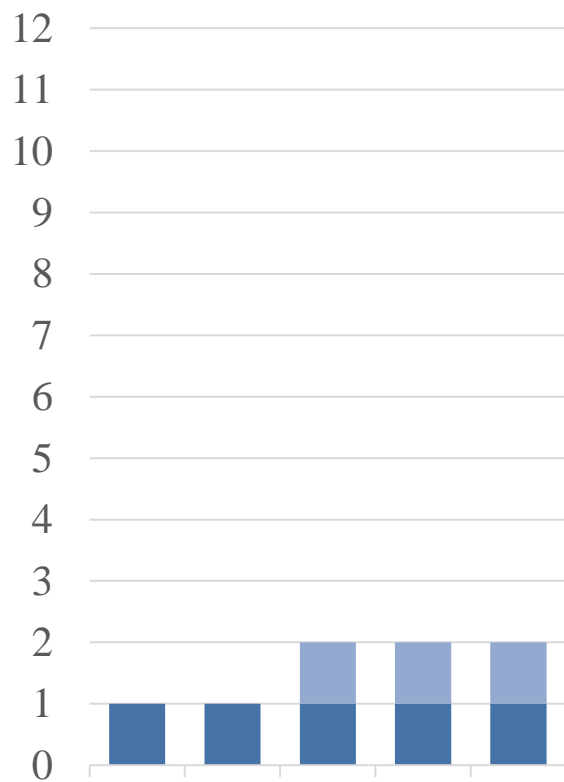
長崎大学病院での検出状況

菌種(属)別の分離状況(同一患者を含む)

■ metallo(+), ■ metallo(-)

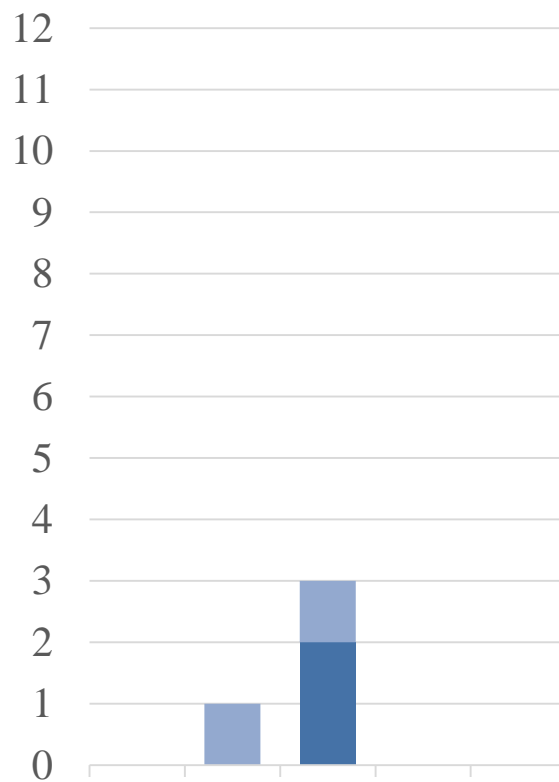
E. coli - CRE

13(件)



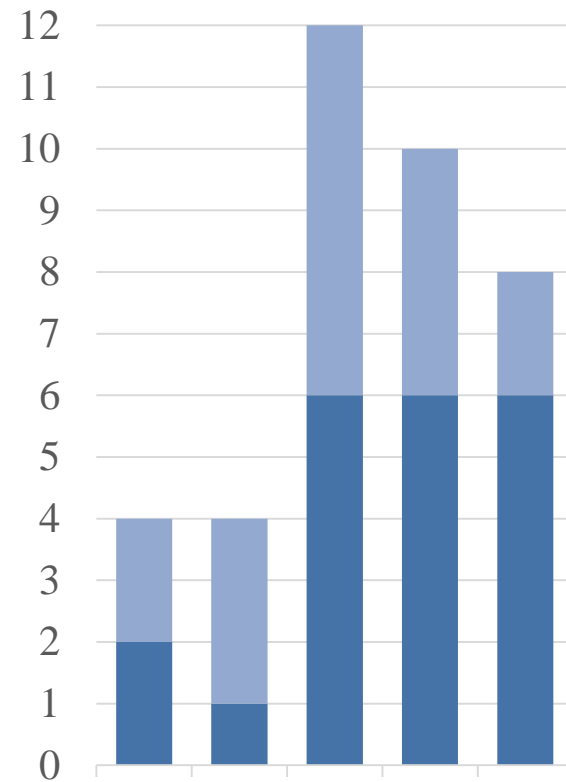
Klebsiella spp. - CRE

13(件)



Enterobacter spp. - CRE

13(件)



医療における耐性菌の現状

薬剤耐性菌とは？

重要な薬剤耐性菌