



2010年9月29日

第17回AMDDメディアレクチャー

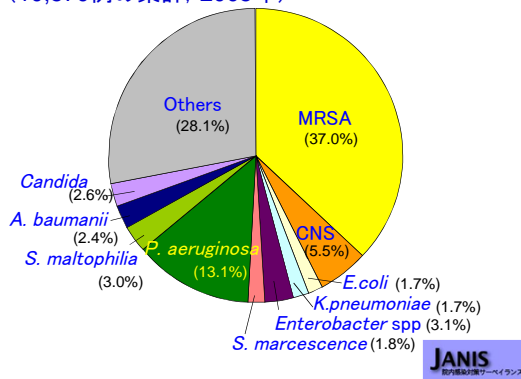
# 「耐性菌を取り巻く状況と今後の対策について」

東京医科大学微生物学講座  
東京医科大学病院感染制御部  
松本 哲哉

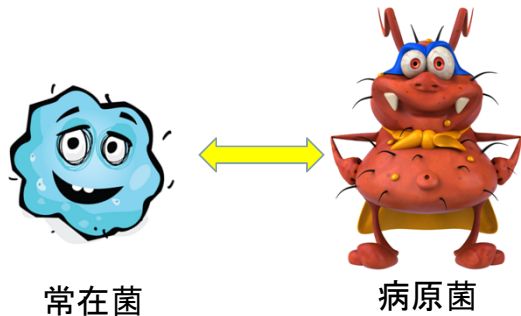
## 主な耐性菌出現の歴史

報告年	耐性菌名	菌種	耐性抗菌薬
1961	MRSA	黄色ブドウ球菌	βラクタム系薬全般
1967	PRSP	肺炎球菌	ペニシリン
1983	ESBL	大腸菌, 肺炎桿菌等	第3世代セフェム
1986	VRE	腸球菌	バンコマイシン, テイコプラニン
1988	βラクタマーゼ産生菌	緑膿菌等	カルバペネム系薬
1990年代	MDRAB	アシネトバクター	βラクタム, キノロン, アミノグリコシド
1996	VISA	黄色ブドウ球菌	バンコマイシン, テイコプラニン
1996	KPC産生菌	肺炎桿菌(腸内細菌科)	βラクタム, キノロン, アミノグリコシド
2002	VRSA	黄色ブドウ球菌	バンコマイシン, テイコプラニン
2009	NDM1産生菌	大腸菌(腸内細菌科)	βラクタム, キノロン, アミノグリコシド

ICU入院患者にみられる感染症起炎菌の内訳 (10,570例の集計, 2005年)



黄色ブドウ球菌は置かれた環境によってその態度が変わる



## MRSA感染に有効な注射薬

バンコマイシン (vancomycin)

テイコプラニン (teicoplanin)

アルベカシン (arbakacin)

リネゾリド (linezolid)

ダプトマイシン (daptomycin)

チゲサイクリン (tigecycline)

## アクティブサーベイランス

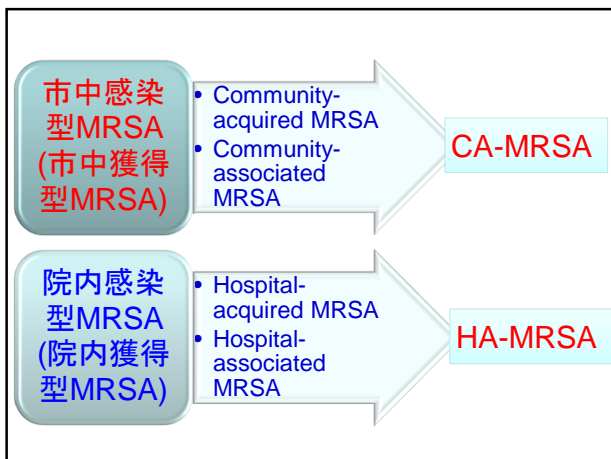
入院時などに保菌の有無をチェック



保菌者にはそれに応じた対応



院内感染の予防に役立てる



病院感染型と市中感染型MRSAの細菌学的特徴

	病院感染型	市中感染型
薬剤感受性	多剤耐性	オキサシリン以外の多くの抗菌薬に感性
主なSCCmecの遺伝子型	type II, (I, III)	type IV, (V)
主な遺伝子型	NewYork /Japan	USA300 (USA400)
毒素	各種毒素 (低頻度)	PVLが特徴的 (国内ではまれ)

### 市中感染型MRSAの患者背景

※院内感染型MRSAに感染するリスクがない。

【HA-MRSAの代表的なリスク】

- ①過去1年以内の入院歴
- ②長期療養施設への入所歴
- ③透析
- ④カテーテル等の留置
- ⑤抗菌薬による最近の治療

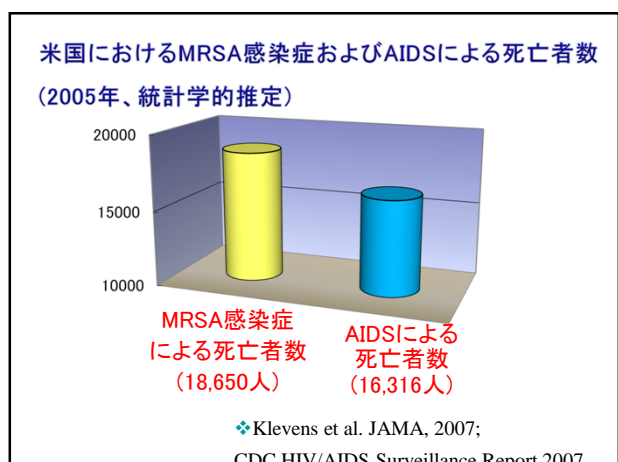
### CA-MRSA感染の主な対象

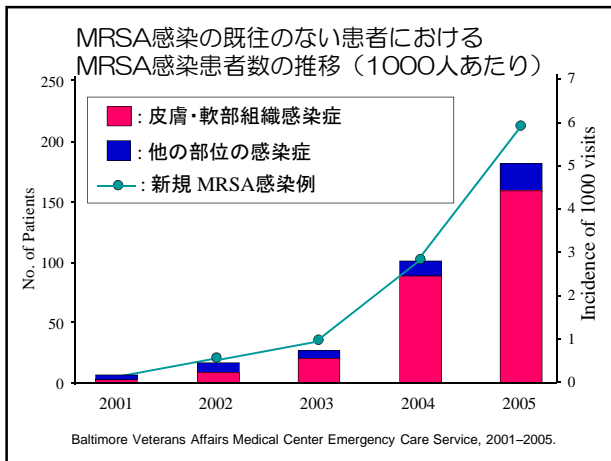
↓

### 小児および若年者

### CA-MRSAの伝播

- ❖保菌者からの**接触感染**が主
- ❖物品を介した**間接的伝播**も起こり得る
- ❖流行しやすい環境 (**密集した集団**)
  - ・学校、幼稚園、家庭、(刑務所、軍隊)
- ❖流行しやすい条件 (**頻回な接触**)
  - ・スポーツチーム(ラグビー、レスリングなど)





### CA-MRSAによる肺炎の典型例

壊死性肺炎 (Necrotizing pneumonia)

重症感染として致死率も高い

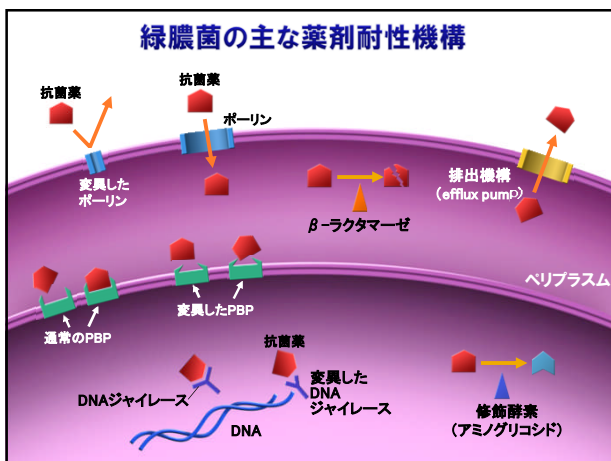
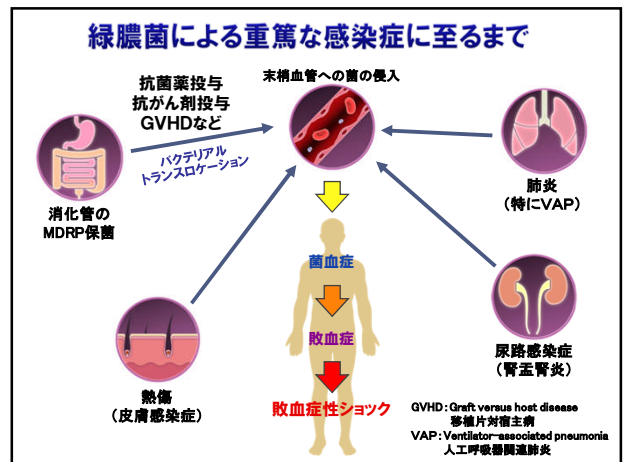
### 日和見感染症の背景因子

#### 各種基礎疾患

- 先天性免疫不全
- 好中球減少症
- 悪性腫瘍
- 血液疾患
- AIDS、HIV 感染
- 低栄養状態
- 中枢神経障害
- 糖尿病
- 外傷
- 熱傷

#### 医原性要因

- 抗癌剤投与
- 免疫抑制剤投与
- ステロイド投与
- 臓器移植後
- 各種カテーテル挿入
- 人工呼吸器管理
- 各種手術

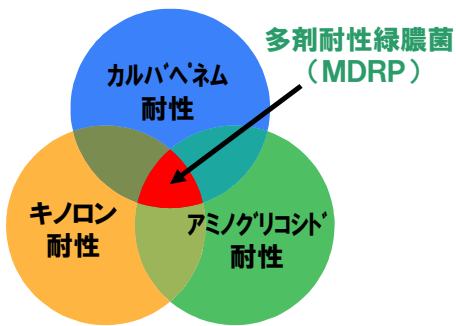


### 緑膿菌に有効な抗菌薬の開発と耐性化の歴史

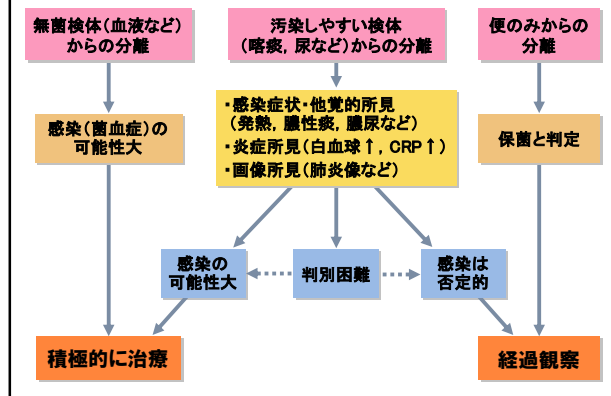
承認・発売年	抗菌薬	耐性菌の出現
(70年代)	1970年 ゲンタマイシン	
1973年 スルベニシリン		
1975年 トブラマイシン		
1977年 アミカシン		
(80年代)	1980年 チカルシリン	
ピペラシリン		
セフトロジム		
セフォペラゾン		
1986年 イミペネム		
1987年 アズトレオナム		
1988年 イセパマイシン		
シプロフロキサシン		
(90年代)	1990年 トスフロキサシン	
1993年 セフトロム		
ハニベネム		
1995年 レボフロキサシン		
セフェピム		
メロベネム		
(2000年代)	2000年 シプロフロキサシン (注射薬)	
タズバクタム・ピペラシリン		

耐性化の歴史: アミカシン耐性, ピペラシリン耐性, セフトロジム耐性, イミペネム耐性, フルオロキノロン耐性

### 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の判定基準



### MDRP分離患者の感染と保菌の鑑別



### MDRPに有効な抗菌薬

#### 【コリスチン】

- 海外からの輸入が必要
- 有効率7割程度



#### 【ポリミキシンB】

- 国内では内服と外用剤のみ



### 東京医科大学病院における MDRP感染事例の検証

#### 保菌調査

- 同病棟の入院患者 38名中2名陽性
- 医療スタッフ 46名は全て陰性

#### 環境調査

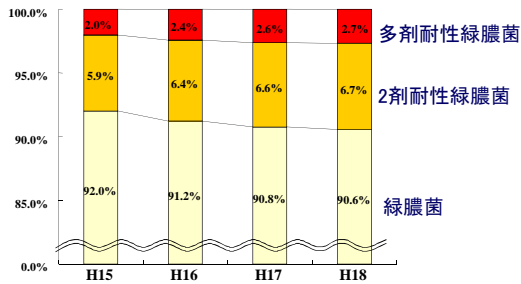
- 病棟内の環境84箇所を調査
- 汚物室処理室シンクよりMDRP検出

#### 総合評価

- ハルスフィールドゲル電気泳動→ほぼ同一
- 病棟内のアウトブレイクの可能性示唆
- 明かな感染源については特定できず

### 多剤耐性緑膿菌に関するアンケート調査

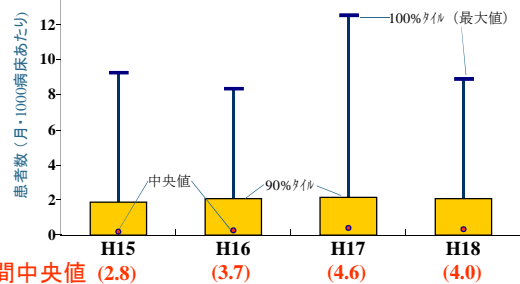
#### 全国の基幹病院



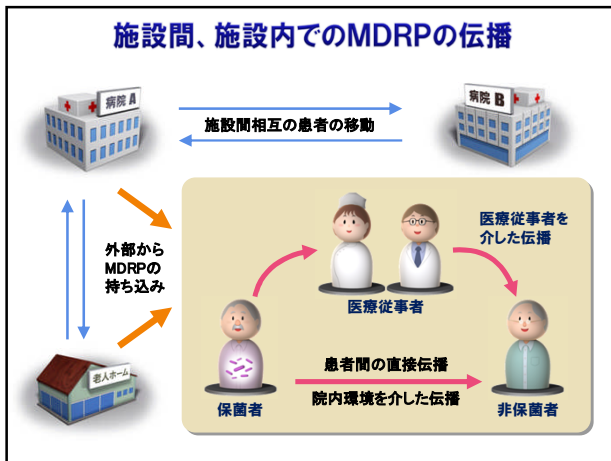
切替照雄, 荒川宜親. 平成18年度厚生労働科学研究 (新興・再興感染症研究事業)「薬剤耐性菌に関する研究」班

### 多剤耐性緑膿菌に関するアンケート調査

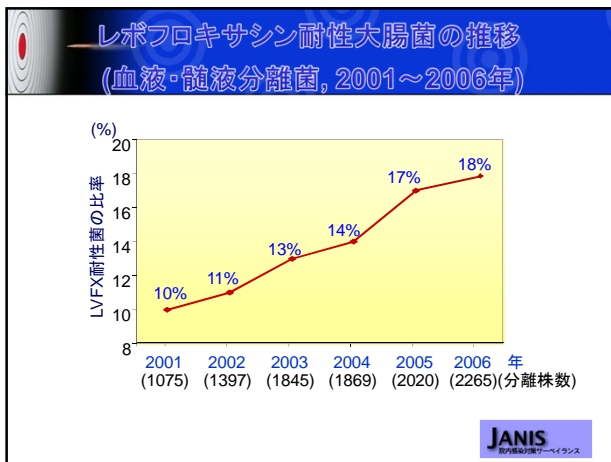
#### MDRP分離患者数(月/1000床あたり)



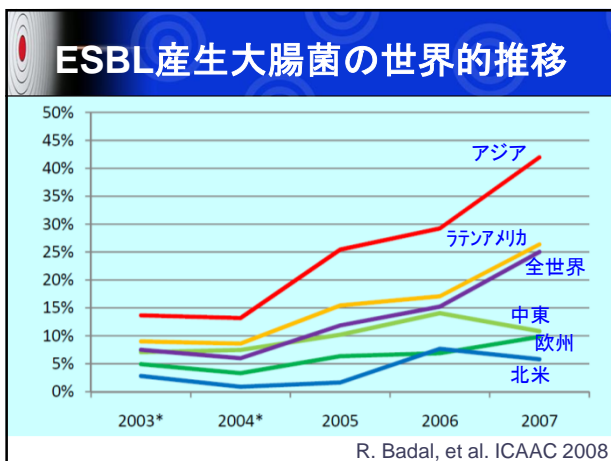
切替照雄, 荒川宜親. 平成18年度厚生労働科学研究 (新興・再興感染症研究事業)「薬剤耐性菌に関する研究」班



- ### すでに一般的になっている耐性菌
- MRSA
  - 緑膿菌(MDRP)
  - VRE
  - ESBLs産生菌
  - AmpC型βラクタマーゼ産生菌
  - メタロβラクタマーゼ産生菌

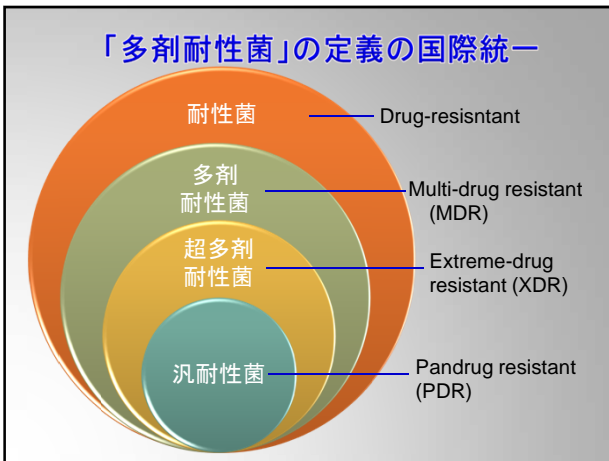


- ### ESBL産生菌
- (extended-spectrum β-lactamase producing bacteria)
- ペニシリンを分解するタイプのβ-ラクタマーゼが第三世代のセフェム系抗菌薬まで分解できるようになったもの(基質特異拡張型)
  - 主に大腸菌(*Escherichia coli*)や肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)などに存在
  - プラスミドを介して伝達.
  - カルバペネム系抗菌薬は有効
- 



- ### 今後問題となる耐性菌
- 多剤耐性アシネトバクター
  - KPC産生菌
  - NDM1産生菌
  - 超多剤耐性結核菌
  - その他





### 国内で問題となっている代表的な耐性菌

市中感染

- ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)
- インフルエンザ菌 (BLNAR他)
- 市中感染型MRSA (CA-MRSA)

院内感染

- MRSA
- 緑膿菌 およびMDRP
- VRE
- ESBL産生菌 (肺炎桿菌, 大腸菌, 他)
- メタロβ-ラクタマーゼ産生菌 (緑膿菌, セラチア, アシネトバクター)

### *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)

- クラスA β-ラクタマーゼに分類。
- β-ラクタム系抗菌薬全てを分解
- プラスミドによって伝達
- Klebsiella pneumoniae*から最初に分離
- 他の腸内細菌科の菌からも分離 (*Serratia*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Salmonella*)

### *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)

- 1996年に米国で最初に報告。その後米国の他の地域に拡大。
- 世界各地でも分離例の報告がある。
- CLSIはmodified Hodge testを検査に推奨
- 臨床的に有効な抗菌薬はほとんどない。(tigecyclineとcolistinは有効)
- 感染による死亡率が高い (菌血症例は約半数が死亡)

### Susceptibility Profile of KPC-Producing *K. pneumoniae*

Antibiotics	Susceptibility	Antibiotics	Susceptibility
Amikacin	I	Chloramphenicol	R
Amox/clav	R	Ciprofloxacin	R
Ampicillin	R	Ertapenem	R
Aztreonam	R	Gentamicin	R
Cefazolin	R	Imipenem	R
Cefpodoxime	R	Meropenem	R
Cefotaxime	R	Piperacillin/Tazo	R
Cetotetan	R	Tobramycin	R
Cefoxitin	R	Trimeth/Sulfa	R
Ceftazidime	R	Polymyxin B	MIC >4μg/ml
Ceftriaxone	R	Colistin	MIC >4μg/ml
Cefepime	R	Tigecycline	S

Jean B. Patel (CDC)


厚生労働省 Ministry of Health, Labour and Welfare

健康 > 感染症情報 > その他感染症 > 多剤耐性菌について

多剤耐性菌についての一般の方向けの情報 (多剤耐性アシネトバクター、NDM-1産生多剤耐性菌についての情報です)

ポイント

- 多剤耐性菌とは、多くの抗菌薬(抗生剤)がきかなくなった細菌のことです。
- 健康な方については、一般的には、からだの中に入ったり、皮膚や粘膜の表面についたりするだけでは、すぐに病気になるわけではありません。
- しかし、からだの抵抗力が落ちているときなどには、多剤耐性菌による感染症にかかることがあり、この場合、抗菌薬(抗生剤)がきかないため、治療が難しくなります。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google

検索

日本感染症学会 | 感染症 |

トピックス


一般の方への情報提供：多剤耐性菌を正しく理解するためのQ&A

はじめに

最近、報道が続いている多剤耐性菌の感染事例を受けて、日本感染症学会では一般の方向けに情報提供をさせていただきます。多くの耐性菌の名前が出て、死亡例も報告されていることから、多くの方々は混乱や不安をお感じのことと思います。ただし大切なことは、正しい知識を持って対応することであり、不必要に恐れたり、過剰な反応を示さないことです。耐性菌に関する状況はこれからも変化する可能性はありますが、現在の状況と今後の対応を踏まえて、Q&A形式で解説を加えさせていただきます。なお、個々の多剤耐性菌の解説は本学会ホームページの該当する項目をご参照ください。

2010年9月14日

多剤耐性菌院内感染対策ワーキンググループ  
 賀来 満夫、館田 一博、松本 哲哉


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

Q: 多剤耐性菌は誰でも感染してしまうのですか？

A: 私達は日常の生活を行う上で、多剤耐性菌に感染する可能性はあまりありません。

- ・もし多剤耐性菌が体内に入っても、多くはやがて体からいなくなってしまう。
- ・抵抗力が低下した患者が、菌が増えやすい状態になれば多剤耐性菌による感染症が起こりやすくなります。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

Q: 多剤耐性菌は抵抗力が弱った人にだけ感染するのでしょうか？

A: 緑膿菌やアシネトバクターなどは体の抵抗力が弱った人にしか感染を起こしません。

- ・健康人でも大腸菌などの腸内細菌によって膀胱炎を起こしたり、黄色ブドウ球菌で傷口が化膿したりします。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

Q: 多剤耐性菌はどうやって広がるのですか？

A: 多剤耐性菌は“接触感染”で広がります。

- ・多剤耐性菌はインフルエンザウイルスのような“飛沫感染”ではないので、いきなり遠くまで菌を直接広げることはありません。
- ・医療スタッフの手に菌が付着していれば、他の患者に菌をうつしてしまう可能性があります。
- ・菌が病室などの環境中からもときに分離されます。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

Q: 多剤耐性菌の感染はどうしてわかるのですか？

A: 多剤耐性菌を持っていても症状は何も出ず、外見からは判断できません。

- ・多剤耐性菌の有無を調べるには、検体を採取して培養し、発育してきた菌を調べる必要があります。
- ・患者さんは感染症が疑われない限り、細菌検査は実施されません。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

Q: もっと積極的な検査が必要ではないでしょうか？

A: 全ての患者に多剤耐性菌の検査を行うとほとんど陽性者はいないのに、かなりのコストと手間が必要です。

- ・過去にすでに多剤耐性菌が分離された方や、入院歴があって抗生薬による治療を受けた方など多剤耐性菌の感染リスクが高い方を対象とした検査が妥当です。
- ・まれな多剤耐性菌が分離されると、同じ病室や病棟の患者を対象に検査を実施することがあります。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

**Q: 多剤耐性菌が分離されれば全員治療を受けるのですか？**

**A: 多剤耐性菌が分離されても、全ての人が治療の対象となるわけではありません。**

- ・何の症状もない保菌者は抗菌薬投与の対象にはなりません。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

**Q: 多剤耐性菌の感染症は治療は可能でしょうか？**

**A: 多剤耐性菌でも、使える抗菌薬がいくつもある菌もあれば、ほとんどない菌もあります。**

- ・使える抗菌薬が国内で市販されていなかったり、承認が得られていない場合もあり、事実上、使用可能な抗菌薬がない、ということもあります。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

**Q: 多剤耐性菌の院内感染は病院の責任ですか？**

**A: 院内感染＝病院側の医療ミスではありません。**

- ・院内感染の定義は、「入院後48時間以降に起こった感染」です。
- ・患者さんが多剤耐性菌を保菌状態で入院してこられる場合もあり、全てが病院内で新たに感染したとは限りません。
- ・医療機関が十分と思われるレベルの感染防止策を実施していても、多剤耐性菌による院内での流行は完全に防げません。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

**Q: 抗生物質の乱用も多剤耐性菌が増える原因ですか？**

**A: 抗生物質(抗菌薬)を使用すれば耐性菌が出現する可能性は高くなります。**

- ・大切なのは抗菌薬の適正使用です。抗菌薬の効果を十分に引き出し、その一方で耐性菌を生まないように配慮する必要があります。
- ・抗菌薬は指示通りに内服しないと、耐性菌を生み出しやすくなります。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google


検索

日本感染症学会 | 感染症 |

**Q: 私達はどうやって多剤耐性菌から身を守ればよいのでしょうか？**

**A: 一般の方は、特に有効な手段はありません。**

- ・手洗いは重要ですが、現実的にはそれで大丈夫というわけではありません。
- ・多剤耐性菌の流行地に旅行して、さらに病院などで治療を受ければ、感染のリスクが高くなります。
- ・美容整形などを目的とした外国での治療はあまりお勧めしません。


 社団法人 日本感染症学会  
 The Japanese Association for Infectious Diseases

powered by Google

検索

日本感染症学会 | 感染症 |

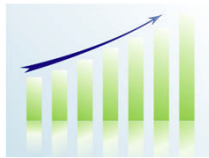
**Q: 多剤耐性菌は今後も増えていくのでしょうか？**

**A: 多剤耐性菌は世界のどこかで発生し、いろいろな地域に広がっていきます。**

いったん発生した多剤耐性菌はインフルエンザのような爆発的な流行を起こすことはありませんが、少しずつ広がっていきます。耐性菌は逆に感染者が減っていく可能性も低いいため、多剤耐性菌による感染症は今後も増えていく可能性が高いと思われます。



## アウトブレイクを疑う状況



病原体の  
分離頻度の増加

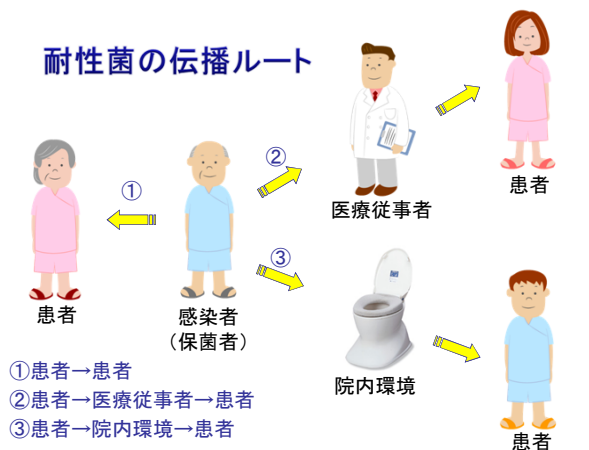


特殊な病原体(感染症)  
の異常集積

## 接触感染予防策の徹底

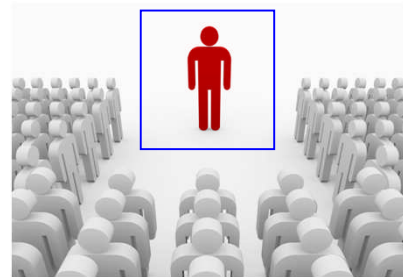
- 手袋  
ガウン**
  - ・患者に直接接触する場合
  - ・汚染の疑われる周囲に接触する場合
- 器具**
  - ・なるべく患者専用
  - ・共用する場合は消毒を実施
- 隔離**
  - ・個室隔離または集団隔離の実施

## 耐性菌の伝播ルート



## 耐性菌の院内伝播の有効な対策

### 耐性菌分離患者の隔離



MDRP

VRE

＜3%

隔離の適応

MRSA

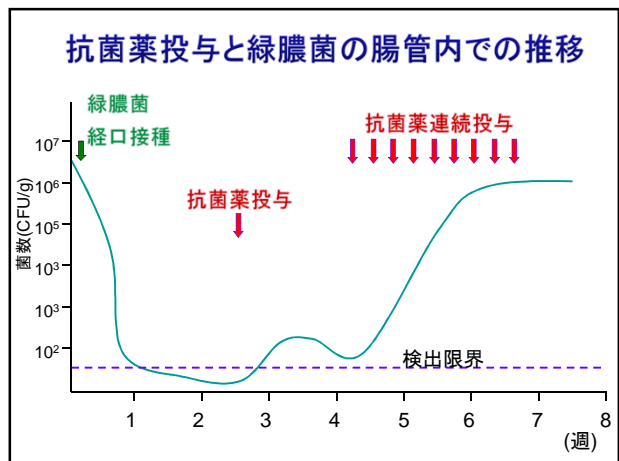
70%

状況に応じて  
(多量排菌例)

## 抗菌薬の適正使用の目的

- ✓ 治療の有効性を高めるため
- ✓ 耐性菌の出現を押さえるため





### 東京医科大学病院 感染制御部 (2007年4月～)

部長兼任	1名
専任医師	3名
兼任医師	4名
専任ICN	2名
兼任薬剤師	1名
兼任検査技師	1名
専任事務	1名

- ### 病棟ラウンドの主な対象
- 血液・髄液培養陽性例  
診断, 治療のフォロー
  - 耐性菌分離例  
抗菌薬の選択等の指導
  - 広域抗菌薬の長期投与例  
検査の実施状況, 妥当性の有無
  - アウトブレイクの疑い  
患者, 職員の管理状況の把握と指導

### ペニシリンの発見と実用化

Alexander Fleming  
(1881年 - 1955年)

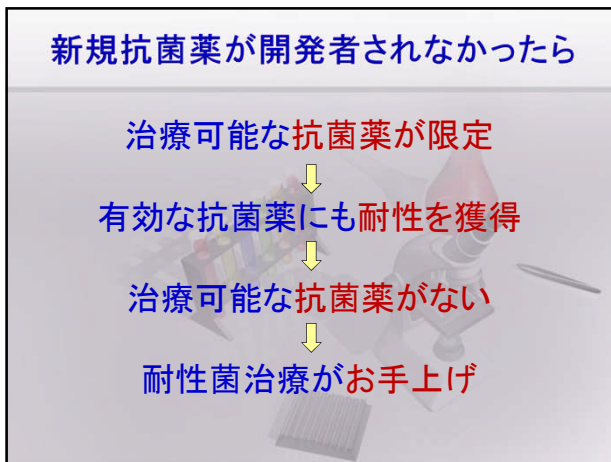
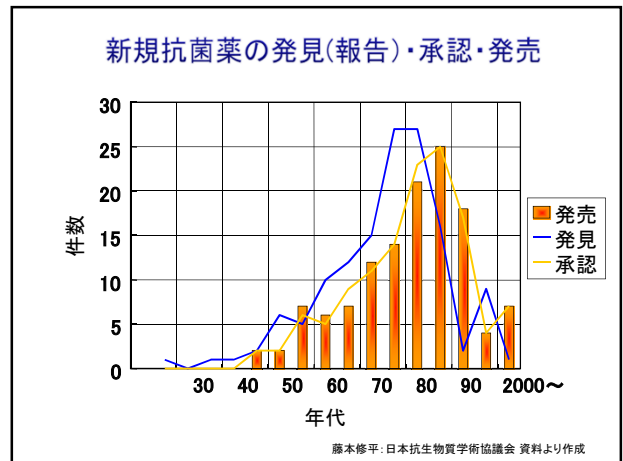
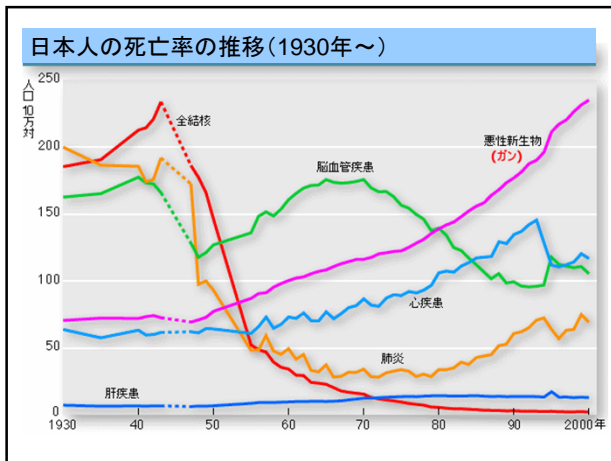
ペニシリンの発見者(1928年)

Ernst B. Chain

Howard Walter Florey

ペニシリン精製法の開発(1940年)

系統	40年代	50年代	60年代	70年代	80年代	90年代	2000年以降
ペニシリン	PCG (1946)		ABPC (1963)		PIP(1980)	SBT/ABPC (1994)	PIP/TAZ (2008)
セフェム			CET (1966)	CEZ (1971)	CMZ(1980) CTM(1981) CTX(1981) CPZ(1981) CTRX(1986) CAZ(1986)	OPR(1993) OFFM(1995) OZOP(1995)	
カルバペネム					IPM/CS (1987)	PAPM/BP (1993) MEPM(1995)	DRPM(2005) TBPM(2008)
キノロン					NFLX(1984) OFLX(1985) OPFX(1988)	TFLX(1990) SPFX(1993) LVFX(1993)	GFLX(2002) MFLX(2005) GRNX(2007) STFX(2008)
マクロライド		EM (1952)		JM (1970)		GAM(1991) RXM(1991)	AZM(2000)
アミノグリコシド		SM (1950) KM (1958)		TOB (1975)	AMK(1977)	ABK(1990)	
グリオペプチド					VCM(1981)	TEIC(1988)	
オキサザリジノン							LZD(2001)



### 耐性菌による感染症が治療できなくなったら

- 感染症による死亡者数の増加
- 耐性菌感染者の診療や入院を拒否
- 耐性菌保菌者への手術等の拒否
- 耐性菌保菌者・感染者へ差別