



2016年3月2日放送

「京都地区における薬剤耐性菌監視活動の成果」

京都大学大学院 臨床病態検査学教授
一山 智

はじめに

近年の医学医療の発展は目覚ましく、高度外科医療、抗がん化学療法、放射線治療など、いわゆる先進医療は、多くの患者の救命に貢献してきた一方で、その治療過程で免疫機能が低下し、感染症を発症しやすくなるという状況が生まれました。現在の我が国ならびに欧米諸国の医療現場においては、従来からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）や多剤耐性の緑膿菌に加え、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）や基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌など、様々な耐性菌が出現してきました。これらの耐性菌による施設内感染アウトブレイクは、医療安全の視点からも解決すべき重要な課題となっています。耐性菌による感染症は短時間に国内外や地域に拡散し蔓延していきます。地域での感染症対策を有効に作動させるためには、その地域特有の感染症の存在や耐性菌の動向の監視を怠ってはなりません。地域連携による感染対策が望まれるところであります。

本日の講座では、VREを中心に耐性菌の分離状況と感染症の病態、必要な感染対策とくに地域連携の重要性について、私たちの経験をふまえて解説していきたいと思います。

抗菌化学療法の開発と多剤耐性菌の出現

20世紀において、人類の寿命の延長とQOL向上に最も貢献した出来事の一つに、細

菌感染症の治療に用いられる抗菌薬の開発が挙げられます。1929年、医師で研究者でもある Alexander Fleming は、アオカビより分泌される細菌の発育を阻害する化学物質ペニシリンを発見し、人類に使用できる細菌感染症治療薬の開発に道筋をつけました。ペニシリンは第二次世界大戦で負傷した兵士の創部感染症の治療に使用され驚異的な効果を発揮し、the first miracle drug と呼ばれるようになりました。

その後も新規抗菌薬が次々に開発・臨床応用されるようになり、セフェム系薬、カルバペネム系薬、アミノグリコシド系薬、バンコマイシン、キノロン系薬など、普段我々が日常診療に使用している抗菌薬は、そのほとんどが 20 世紀の半ばから後半に開発されたものです。しかしながら、抗菌薬の使用とともに数々の抗菌薬耐性菌が出現し、それによる感染症の治療失敗例が数多く見られるようになりました。今や全世界的にこれらの耐性菌感染症の脅威に直面しており、WHO や米国疾病管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) などは耐性菌の克服を重要政策課題に掲げ警告を発しています。VRE 感染症もそのうちのひとつで、MRSA や耐性緑膿菌などと同様、克服していかなければならない課題であります。

抗菌薬の種類と作用機序

細菌の大きさは数ミクロンであり、細菌の表面を覆っている細胞壁は強固な構造を有し、球菌状あるいは桿菌状の固有の形状を保っています。グラム陽性菌では細胞壁のペプチドグリカン層と呼ばれる構造が発達しており、抗菌薬の作用部位の一つがこのペプチドグリカン層であります。ペプチドグリカン層の形成阻害に直接作用する抗菌薬は、細菌の浸透圧溶解によって細胞破裂を引き起こし、いわゆる殺菌的に作用します。βラクタム系抗菌薬 (ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム系薬) とグリコペプチド系薬 (バンコマイシン、テイコプラニン) がこれに含まれます。とくにβラクタム系抗菌薬は広域スペクトラムを有し安全性が優れているため日常臨床に頻用されますので、それに対する細菌の耐性化が深刻な問題となっています。さらに、MRSA 感染症の治療薬として使用されるバンコマイシンに対する耐性菌として、VRE が出現してきました。

VRE の抗菌薬耐性機序と分離状況

臨床検査検体から分離される腸球菌のうち、人に病原性を有するのは *Enterococcus faecalis* と *E. faecium* であります。これらの腸球菌に対してペニシリンかバンコマイシンが治療薬として選択されます。とくに *E. faecium* はペニシリンが無効のことが多いので、バンコマイシンが選択されます。バンコマイシン耐性遺伝子 (VanA または VanB) がプラスミドなどを介して外来性に獲得され、バンコマイシンに対して耐性化が起きています。欧米においては 1990 年代から分離されるようになり、現在では既に 20~30% の腸球菌が VRE であるといわれています。幸い我が国ではその割合は 1% に満たない状

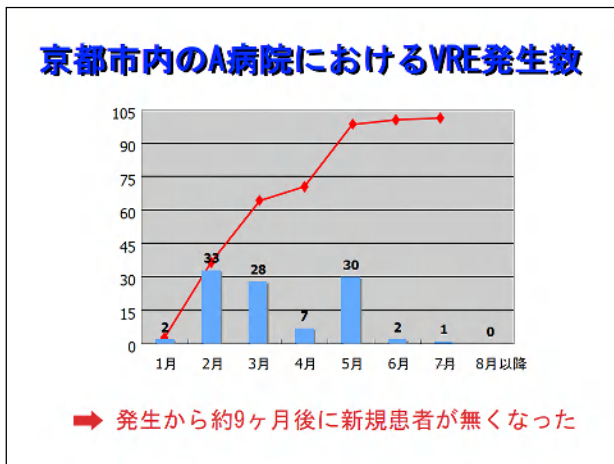
況が維持されています。

腸球菌は人の腸管に常在している弱毒菌であるため、臨床の現場ではVREの多くが腸管内保菌として認識されますが、入院中の患者において術後創部感染症、菌血症、心内膜炎、尿路感染症などを引き起こします。VREによる感染症はバンコマイシン感受性菌によるものと比べて、死亡率、在院日数、入院費がそれぞれ、30%、18.1日、27,000ドル増加したという報告もみられます。

京都地区におけるVREアウトブレイク

京都市内の病院で発生したVREアウトブレイクを取り上げ、耐性菌感染拡大防止に地域連携の重要性について話を進めていきたいと思います。

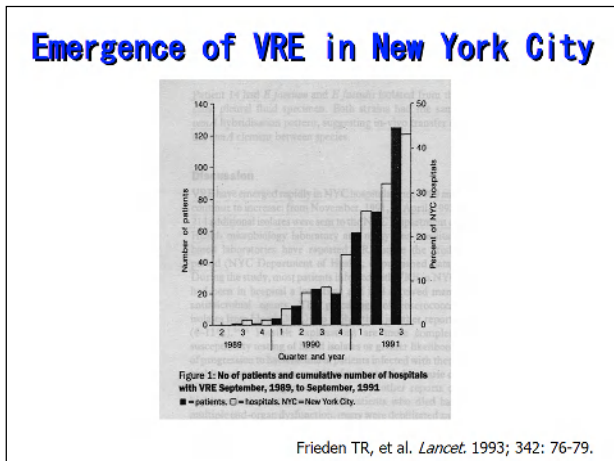
VRE感染は2005年1月に入院中の患者の便中保菌で確認されました。その後、新規排菌患者として1月に2例、2月に一気に33例の拡大し、3月に28例、4月に7例、5月に再び30例に増加、その後6月に2例に減少し、それ以降は新規患者がほとんどみられなくなりました。合計100例を超える患者のアウトブレイクでした。患者はほとんどが便中保菌者であり、重篤な感染症患者はみられなかったことは幸いでした。当時はVREの検出は北九州など他地域で散発的にいられていましたが、100例を超えるアウトブレイクはわが国で初めてでした。



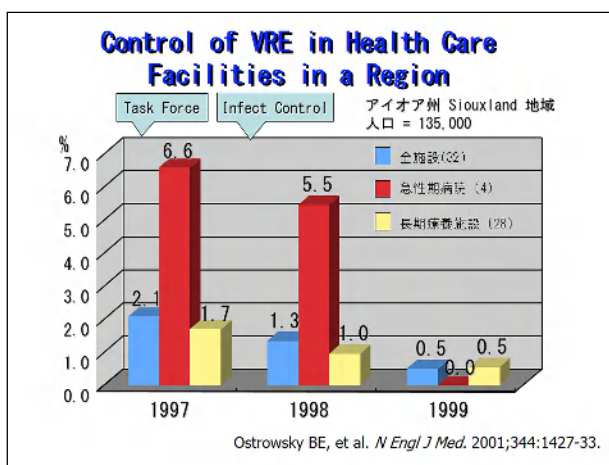
当該病院には多数の高齢者が入所しており、その多くがおむつを必要とする患者でした。腸球菌は健常人でも便中に生息している菌ですから、今回のアウトブレイクにおいても、VREは糞便を介して同室患者や別病室あるいは別病棟の患者にも拡大していったものと考えられました。

米国における感染対策地域連携

さきほど少し紹介しましたが、米国においては今では腸球菌の約20~30%がVREであると申し上げましたが、1990年初め頃よりVREが広がっていきました。当時の感染対策を知る重要な対比的な論文が二つありました。ひとつは大都会ニューヨーク市での、もう



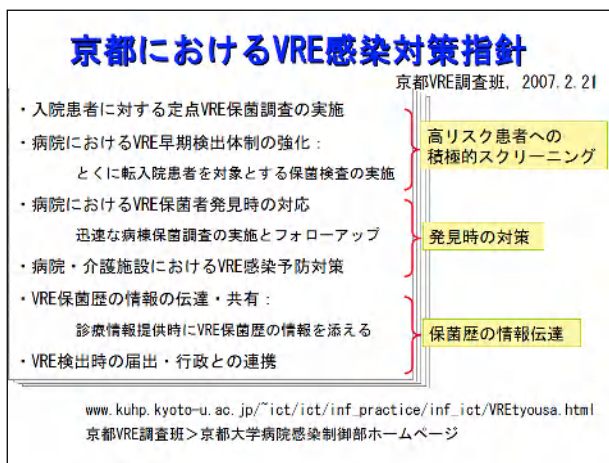
ひとはアイオワ州スーランド人口 135,000 の小さな街の出来事です。ニューヨークでは 1989 年に最初の VRE 排菌者が確認され、その後急速に感染が拡大し、1991 年にはすでに市内の約半数の病院で VRE 排菌者をみるに至ったのです。一方、スーランドでは 1997 年に VRE 感染の拡大が認められ、直ちに地域内に対策本部が設置され、地域連携を通じて感染対策の徹底を図り、2 年後にはほぼ VRE 排菌者がいなくなるまでになりました。感染対策における地域連携の重要性を示したものです。



京都地区における感染対策地域連携の構築

2005 年の VRE アウトブレイクを受けて、その後の地域での拡散を防止するために、京都府・市の行政では「京都 VRE 感染対策会議」を設置し、実働隊として京都大学病院・京都府立医科大学病院、および京都市立病院の感染制御部が中心となって、京都府内のすべての病院に呼びかけて感染対策地域連携の構築に着手しました。当該病院を退院した患者が地域内の急性期病院などに転院する場合は想定されるからです。

地域連携の取り組みはさきほどご紹介した米国スーランド地区の成功例を参考にしました。すなわち、1) 京都府内の病院と介護施設入所者に対する定期的な糞便中 VRE 保菌調査、2) 転入院患者の入院時の便中 VRE 保菌調査とその結果に基づく早期接触予防策（隔離策を含む）、3) VRE 排菌患者収容施設に対する感染対策の指導（感染対策専門家の派遣）、4) 京都府内の病院と介護施設の感染対策担当者に対する定期的な講習会の提供、5) VRE 保菌者に関する医療機関での情報共有であります。京都 VRE 感染対策会議には京都府内の病院および介護施設の約半数の参加が得られました。

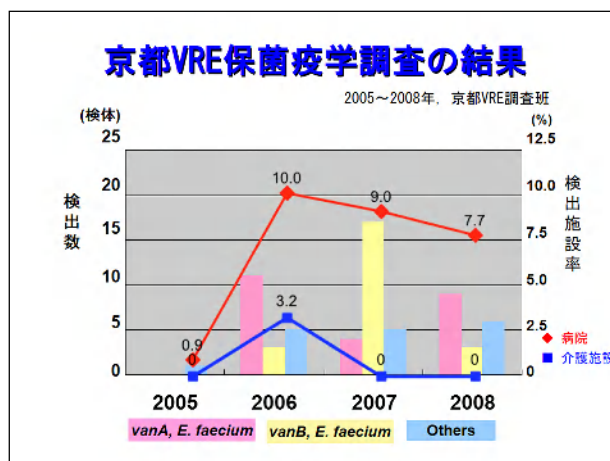


感染対策地域連携の成果

京都大学病院、京都府立医科大学病院、ならびに京都市立病院感染制御部の医師、看

護師、薬剤師、検査技師が分担して、京都府内の病院や介護施設の感染対策指導に出向いていきました。保菌調査の実施、感染患者のおむつなどの取り扱い、感染対策のための施設内環境整備、などが指導の柱です。2005年から2010年の約6年間にわたって活動を継続してきました。

定期的な便中保菌調査の結果、ならびに日常の病院細菌検査室と外部検査委託業者でのVRE排菌感者情報の両者を総合して、京都府内のVRE排菌者のサーベイランスを継続しておこないました。その結果、京都府内において新たにVRE排菌者をもとめた施設数は、2006年は19施設、2008年に18施設、さらに2010年には12施設と、徐々にではありますが減少してきました。感染の地域内の拡大は防ぐことができたと考えています。



今後も感染対策地域連携は重要である

耐性菌拡大防止に地域連携が重要であるという米国と日本の例をお示しました。厚生労働省はアウトブレイクの早期対処を目的として、平成23年に「医療機関等における院内感染対策の関する留意事項」を全国医療機関に通知しました。そこでは、同一医療機関内または同一病棟において同一菌種（多剤耐性菌を想定）による感染症の集族が見られ、疫学的にアウトブレイクが疑われると判断した場合は速やかに対応する、と示されています。

アウトブレイクが疑われ、感染疫学的な専門知識が必要な場合は、地域連携ネットワークを通じて外部調査支援を依頼して原因調査にあたることも勧められます。地域の保健所や感染管理ネットワーク組織や国立感染症研究所などの行政機関、さらに大学病院感染対策協議会などに相談することもよいのではないのでしょうか。

また、平成26年度の診療報酬改定では新たに感染対策防止加算が算定されることになり、感染対策地域連携をさらに押し進めることが求められるようになりました。

皆様の感染防止対策の向上を願って、本講座を修了したいと思います。