



2019年5月29日放送

## 「手術部位感染 (SSI) のサーベイランス

～三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスより～

兵庫医科大学 感染制御部講師 中嶋 一彦

### はじめに

手術部位感染は患者の予後の悪化、QOLの低下はもとより、入院期間の延長、医療コストの増大をもたらすため、手術部位感染の発生を抑えるべく様々な対策が行われています。しかし、完全に発生をなくすことは困難であり、日本環境感染学会による医療関連感染症サーベイランス (JHAIS) プログラムでは、2017年の調査では外科手術を受けた患者の6.0%に発生しています。手術部位感染で、抗菌薬の投与が必要な際、抗菌薬の感受性のサーベイランスを参考にすることは有用です。また、MRSA、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、ESBL産生菌など経年的な動向を把握することもきわめて重要なことです。今回は日本感染症学会、日本化学療法学会及び日本臨床微生物学会の三学会が行いました手術部位感染症サーベイランスについて紹介させていただきます。

このサーベイランスは、これまでに2010年および2014/15年の2回実施されています。対象としては主に下部消化管、胃、食道、肝、胆道系などの腹部手術を中心とし、手術部位感染症の主な検出菌の抗菌薬感受性を調査しています。

2014/15年に行われたサーベイランスは、全国の27の医療機関で菌株が収集されています。手術部位感染で分離された、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、

*Enterobacter cloacae*、  
*Pseudomonas aeruginosa*、  
*Bacteroides fragilis* グループ、  
*Staphylococcus aureus*、  
*Enterococcus faecalis* の7つの菌種を、  
670人の患者から883株を採取し検討されています。検出菌は、腸内細菌科細菌が304

[表1] 分離菌と手術の種類 (2014/15年)

	下部消化管手術	胃、食道手術	肝、胆道系手術	その他腹部手術	腹部以外の手術	計
腸内細菌科細菌	148	38	97	6	15	304(34.4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	65	26	33	4	8	136(15.4%)
<i>Staphylococcus aureus</i> [MRSA]	55 [35]	14 [6]	46 [24]	4 [2]	42 [20]	160(18.1%) [86.9.7%]
<i>Enterococcus faecalis</i>	90	15	61	2	4	170(19.3%)
<i>Bacteroides fragilis</i> グループ	91	8	13	1	0	113(12.8%)
合計	446	101	250	17	69	883(100%)

文献) Takesue Y, et al. J Infect Chemother. 2017 ;23:339-348を一部改変

株、*S. aureus* が 160 株、*P. aeruginosa* 136 株、*E. faecalis* が 170 株、*Bacteroides* 属が 113 株でした(表 1)。

### グラム陰性桿菌の抗菌薬感受性

*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa* のカルバペネム系薬の感受性率を見てみますと、2010 年、2014/15 年でも *E. coli*、*K. pneumoniae* はメロペネム、イミペネムいずれもほぼ全株で感受性を有していました。一方で、*E. cloacae* は 2010 年ではメロペネム、イミペネムいずれも 100%の感受性でしたが、2014/15 年ではイミペネムで 71%に低下しています。また、*P. aeruginosa* は 2010 年、2014/15 年でもメロペネムと比較し、イミペネムで 80%台とやや低い割合となっています。タゾバクタム/ピペラシリンは *E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa* に 2010 年、2014/15 年の間に大きな差はありません。

シプロフロキサシンは *K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa* では 90%から 100%の高い感受性率を有していますが、*E. coli* は 2010 年、2014/15 年ともに 73%とほかとは比べ低い結果となっています(表 2)。

[表2] グラム陰性菌の抗菌薬感受性率

	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. cloacae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	2010 (n=95)	2014-15 (n=152)	2010 (n=53)	2014-15 (n=56)	2010 (n=58)	2014-15 (n=95)	2010 (n=108)	2014-15 (n=136)
メロペネム	100.0	100.0	100.0	98.2	100.0	97.9	93.5	91.9
イミペネム	100.0	100.0	100.0	96.4	100.0	71.9	88.0	84.6
タゾバクタム/ピペラシリン	95.8	95.4	96.2	98.2	81.0	83.3	92.6	93.4
セフェピム	96.8	80.3	100.0	92.9	100.0	92.7	91.7	95.6
セフトジジム	89.5	92.1	98.1	96.4	74.1	68.8	89.8	94.1
シプロフロキサシン	73.7	73.0	100.0	91.1	89.7	93.8	95.4	92.6
ゲンタマイシン	90.5	89.5	100.0	96.4	100.0	97.9	100.0	99.3

文献) Takesue Y, et al. J Infect Chemother. 2017 ;23:339-348を一部改変

### ESBL 産生腸内細菌科細菌

腸内細菌科細菌の耐性株の解析では、ESBL 産生 *E. coli* は 2014/15 年のサーベイランスでは 23.0%に検出されています。2010 年のサーベイランスでは 9.5%でしたので有意な増加が見られています。*K. pneumoniae* においても ESBL 産生菌の割合は 2014/15 年では 10.7%にみられています(表 3)。

[表3] 腸内細菌科細菌の耐性菌の比較

実施時期	ESBL産生菌	
	2010	2014-15
<i>E. coli</i>	9/95(9.5%)	35/152(23.0%)
<i>K. pneumoniae</i>	0/53(0%)	6/56(10.7%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0/58(0%)	0/96(0%)
合計	11/206(5.3%)	41/304(13.5%)

OPE:カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌  
CRE:カルバペネム耐性腸内細菌科細菌厚生労働省が定めるカルバペネム耐性腸内細菌科の基準

文献) Takesue Y, et al. J Infect Chemother. 2017 ;23:339-348を一部改変

ESBL 産生菌に対する治療としてカルバペネム系薬が有効ですが、メロペネムへの感受性率は 100%であり最小発育阻止濃度は全株 0.125 μg/mL 以下でした。また感受性試験では感受性として結果が示されることの多いセファマイシン系薬の感受性率は、セフ

メタゾール 92.5%、最小発育阻止濃度の平均は 1.74  $\mu\text{g/mL}$  です。また、フロモキシセフのブレイクポイントは示されていませんが最小発育阻止濃度の平均は 0.15  $\mu\text{g/mL}$  とセフメタゾールと比べ有意に低値を示しています。他の抗菌薬の感受性は、ゲンタマイシンでは 75.0%、シプロフロキサシンでは 32.3%と低値でした。また、タゾバクタム/ピペラシリンは感受性としては 92.5%と高いですが、菌量が多い際には有効性が劣るとの報告もあるため注意が必要です(表 4)。

[表4] ESBL産生腸内細菌科細菌の感受性 (2014/15年)

抗菌薬	最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) n=40													感受性率	幾何平均 最小発育 阻止濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	$\geq 256$		
メロペネム	38	2												100%	0.07
タゾバクタム/ピペラシリン				1	5	20	8	3		1	1		1	92.5%	2.98
セフメタゾール				8	16	8	3	2			1	2		92.5%	1.74
フロモキシセフ	27	4	5		1									-	0.15
ゲンタマイシン			4	20	5	1		2		4	3	1		75.0%	1.55
シプロフロキサシン	4		3	3	1	1	1		3	13	7	3	1	27.5%	8.88

■ 感受性株を示す

文献) Takesue Y. et al. J Infect Chemother. 2017 ;23:339-348を一部改変

### カルバペネム耐性腸内細菌科細菌

近年、院内や地域でのアウトブレイクが問題となっています。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌は、カルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌は *K. pneumoniae* と *E. cloacae* で 2010 年と 2014/15 年でそれぞれ 1 株ずつ検出されているのみで、明らかな増加はみられていません。カルバペネマーゼ産生菌を除いたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌、すなわち厚生労働省が定めている基準である、メロペネムの最小発育阻止濃度が 2  $\mu\text{g/mL}$  以上であるか、イミペネムの最小発育阻止濃度が 2  $\mu\text{g/mL}$  以上かつ、セフメタゾールの最小発育阻止濃度が 64  $\mu\text{g/mL}$  以上の基準を満たす菌株は、*E. coli*、*K. pneumoniae* では 2010 年、2014/15 年ではみられず、*E. cloacae* にのみ 2010 年に 20.7%、2014/15 年で 26%に見られています。しかし、*Enterobacter* はもともとイミペネムに対して最小発育阻止濃度が高い株があり、セフメタゾールには自然耐性であるためイミペネムによる判定では高い割合となります(表 5)。

[表5] 腸内細菌科細菌の耐性菌の比較

実施年	CPE		CPEを除くCRE	
	2010	2014-15	2010	2014-15
<i>E. coli</i>	0	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1(1.9%)	1(1.8%)	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1(1.7%)	1(1.0%)	12(20.7%)	25(26.0%)
合計	2(1.0%)	2(0.7%)	12(5.8%)	25(8.2%)

CPE:カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌  
CRE:カルバペネム耐性腸内細菌科細菌厚生労働省が定めるカルバペネム耐性腸内細菌科の基準

文献) Takesue Y. et al. J Infect Chemother. 2017 ;23:339-348を一部改変

### 耐性緑膿菌

*P. aeruginosa* の耐性はメロペネムが 5.1%、セフェピム 3.7%、タゾバクタム/ピペラシリン 2.9%、アミカシン 0%、シプロフロキサシン 5.9%といずれも低く、メロペ

ネム、タゾバクタム/ピペラシリン、セファピム、シプロフロキサシン、ゲンタマイシンの各クラスの抗菌薬に対して少なくとも 1 クラスに対して耐性を有するものは 2014/15 年では 8.8%、2 クラス以上は 4.4%、3 クラス以上は 2.9%であり、*P. aeruginosa* に対する耐性は問題となっていないとみられます。

## MRSA

MRSA は 2014/15 年のサーベイランスの菌株の 9.7%を占めています。バンコマイシンの最小発育阻止濃度が  $2 \mu\text{g/mL}$  の菌株は血流感染では予後が不良であるとの報告もなされています。しかし、 $2 \mu\text{g/mL}$  株の割合は 2010 年では 9.7%であったのに対して、2014/15 年では 1.2%と有意に減少していました ( $p = 0.029$ )。一方、 $0.5 \mu\text{g/mL}$  以下の株は、2010 年では 1.9%に対して 2014/15 年では 23.3%でしたが、最小発育阻止濃度の平均としては 2 回のサー

ベイヤランスの間では差は認めていません。また、テイコプラニン、リネゾリド、アルベカシンのいずれも 2010 年、2014/15 年で最小発育阻止濃度の平均に差は認めていません [表 6]。

[表6] MRSA感受性の比較

抗菌薬	実施年	最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )										幾何平均 最小発育 阻止濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	95%CI	p値
		$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	$\geq 32$			
バンコマイシン	2010				2	91	10					1.055	-0.177,0.585	0.29
	2014-15			1	19	65	1					0.851		
テイコプラニン	2010			3	44	39	15			2		0.823	-0.533,0.530	0.99
	2014-15		1		36	39	6	3	1			0.824		
アルベカシン	2010			6	57	35	4		1			0.659	-0.331,0.665	0.51
	2014-15		1	23	43	16	2		1			0.492		
リネゾリド	2010					25	74	4				1.736	-0.502,0.264	0.59
	2014-15				1	9	75	1				1.845		
ダプトマイシン	2010				56	43	4					0.352	-0.460,0.417	0.92
	2014-15		1	40	39	6						0.374		

■ 感受性株を示す

文献) Takesue Y, et al, J Infect Chemother. 2017 ;23:339-348を一部改変

## 嫌気性菌

腹腔内感染において *Bacteroides* 属などの嫌気性菌に有効な抗菌薬の投与は重要です。*Bacteroides fragilis* グループでは、単剤での治療として用いられるメロペネムは 94.7%、タゾバクタム/ピペラシリンでは 97.3%でした。また、セフメタゾールは 49.6%と低値にとどまります。同じセファマイシン系薬のフロモキシセフのブレイクポイントは示されていませんが、最小発育阻止濃度の平均は  $10.1 \mu\text{g/mL}$  であり、セフメタゾールの  $21.4 \mu\text{g/mL}$  より有意に低い値を示しています。クリンダマイシンの感受性は 46.9%にとどまり、*Bacteroides* 属に対する治療薬としては不適切といえます。その一方で、メトロニダゾールの感受性率は 100%であり、セフェム系薬やキノロン系薬の併用薬として用いることができます。モキシフロキ

[表7] *Bacteroides fragilis* グループの感受性 (2014/15年)

抗菌薬	感受性率	幾何平均 最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
メロペネム	94.7%	0.46
タゾバクタム/ピペラシリン	97.3%	1.79
メトロニダゾール	100%	1.15
スルバクタム/アンピシリン	79.6%	3.45
モキシフロキサシン	61.9%	2.36
シプロフロキサシン	-	21.74
セフメタゾール	49.6%	21.35
フロモキシセフ	-	10.10
クリンダマイシン	46.9%	10.54

P < 0.001

P < 0.001

文献) Takesue Y, et al, J Infect Chemother. 2017 ;23:339-348を一部改変

サシンの感受性率は、61.9%としています。同じキノロン系薬ではシタフロキサシンの最小発育阻止濃度の平均はモキシフロキサシンより有意に低い値を示しています(表7)。

*Bacteroides fragilis* と non-*fragilis Bacteroides* の感受性率の比較ではセフメタゾールは *Bacteroides fragilis* が 79.2%であるのに対しては non-*fragilis Bacteroides* は 23.3%、クリンダマイシンは *Bacteroides fragilis* は 60.4%、non-*fragilis Bacteroides* は 35.0%で有意に低いことが示されています。その一方、カルバペネム系薬、タゾバクタムピペラシリン、メトロニダゾールは両群で差は認めておらず、高い感受性率を有していました。

以上今回紹介させて頂きました内容は 2017 年に Journal of Infection and Chemotherapy にて発表されております<sup>1)</sup>。現在、2018 年から 2019 年にかけて、第 3 回目のサーベイランスが実施されつつあります。このサーベイランスの結果が示されることで、最新の動向が明らかとなると考えられます。

[文献]

1) Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, et al, Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from surgical site infections in Japan: Comparison of data from nationwide surveillance studies conducted in 2010 and 2014-2015. J Infect Chemother. 2017 ;23:339-348.