

医療施設で実施する耐性菌サーベイランスを用いた抗菌薬適正使用支援

河村 一郎

Surveillance Metrics of Multidrug-resistant Organisms for Antimicrobial Stewardship Program in Healthcare Facilities

Ichiro KAWAMURA

Department of Infectious Diseases, Osaka International Cancer Institute

(2019年4月2日受付・2019年5月10日受理)

要 旨

医療施設における耐性菌サーベイランスは耐性菌制御プログラムにおいて重要な構成要素であり、感染対策だけでなく抗菌薬適正使用支援にも活用できる。しかし、我が国では多くの医療施設において抗菌薬適正使用支援の活動は始まったばかりであり、耐性菌検出患者における抗菌薬治療の適切性の評価や、薬剤感受性パターンを用いた耐性株の割合の監視ができていないと言いつつ、そこでは医療施設で実施する耐性菌サーベイランスを用いた抗菌薬適正使用支援について総説した。

Key words : 耐性菌, サーベイランス, ラインリスト, 薬剤感受性パターン, アンチバイオグラム

1. はじめに

医療施設における耐性菌サーベイランスは耐性菌制御プログラムにおいて重要な構成要素であり、新たな耐性菌を検出し、疫学的傾向をモニタリングし、感染対策の介入の有効性を把握することができる¹⁾。耐性菌サーベイランスには複数の種類がある。具体的には、ラインリスト（耐性菌の検出をリスト形式で記録したもの）を用いた症例把握、薬剤感受性パターンを用いた耐性株の割合（例えば、黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性株の割合）の監視、曝露負荷・医療獲得・感染負荷の指標を用いた有病率や発生率の監視を行うことが推奨されている¹⁻³⁾。耐性菌サーベイランスの種類は抗菌薬適正使用と感染対策の観点から表1のように分類することができる。

耐性菌制御というと、日本では長らく感染対策の面に焦点があてられてきたが、抗菌薬適正使用の面からも耐性菌制御への貢献が可能である。2018年度からは抗菌薬適正使用支援加算に伴い、抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship team : AST）の立ち上げや活動が盛んになってきている。そこで、本稿では医療

施設で実施する耐性菌サーベイランスを用いた抗菌薬適正使用支援（ラインリストを用いた抗菌薬治療の適切性の評価、薬剤感受性パターンを用いた耐性株の割合の監視）について総説する。

2. 監視する耐性菌の種類と定義

耐性菌サーベイランスで監視する耐性菌の種類を決めるには、法律や公的機関で扱われるものを参照するとよい（表2）。具体的には、感染症法の5類感染症、厚生労働省院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance : JANIS）の検査部門や全入院患者部門、米国疾病管理対策センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）の Multidrug-Resistant Organism & *Clostridium difficile* Infection (MDRO/CDI) モジュールがある⁴⁻⁶⁾。これら法律や公的機関が定める耐性菌の定義は、多くの検査室で実施可能な薬剤感受性に基づいている。例えば、感染症法5類感染症におけるバンコマイシン耐性腸球菌は「バンコマイシンのMIC値が16 µg/mL以上」と定義されている。

腸内細菌科細菌については、薬剤感受性ではなく、産生するβラクタマーゼの種類（extended-spectrum β-lactamase [ESBL] やカルバペネマーゼ）によって耐性

表1 抗菌薬適正使用と感染対策の観点から分類した耐性菌サーベイランスの種類

種類	
抗菌薬適正使用	ラインリストを用いた抗菌薬治療の適切性の評価 薬剤感受性パターンを用いた耐性株の割合の監視
感染対策	ラインリストを用いた感染対策の適切性の評価 曝露負荷, 医療獲得, 感染負荷の指標を用いた有病率や発生率の監視

表2 医療施設で監視する耐性菌の種類

	感染症法	JANIS		CDC
	5 類感染症	検査部門	全入院患者部門	MDRO/CDI module
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)	○	○	○	○
バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)	○	○	○	
バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)	○	○	○	○
ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)	○	○	○	
第三世代セファロスポリン耐性大腸菌		○		
第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌		○		
第三世代以上セファロスポリン耐性クレブシエラ属				○
フルオロキノロン耐性大腸菌		○		
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)	○	○	○	○
カルバペネム耐性緑膿菌		○		
多剤耐性緑膿菌 (MDRP)	○	○	○	
多剤耐性アシネトバクター属 (MDRA)	○	○	○	○

MDRO ; multidrug-resistant organism, CDI ; *Clostridium difficile* infection, MRSA ; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA ; vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE ; vancomycin-resistant Enterococci, PRSP ; penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, CRE ; carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, MDRP ; multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRA ; multidrug-resistant *Acinetobacter*

菌を定義することも多い。これは薬剤感受性検査で使用する抗菌薬が感性和判定されてもその抗菌薬を分解するβラクタマーゼを産生していると治療効果が期待できなかったり、プラスミドを介して他の菌種の腸内細菌科細菌に伝播するようなβラクタマーゼを産生していると感染対策を強化する必要があるためである^{7,8)}。こうした耐性機序に関する検査体制は医療施設ごとに異なるため、必要があれば、自施設または外注先の検査室と、腸内細菌科細菌を検出した際にESBLやカルバペネマーゼをどのようにスクリーニング及び確認検査するかについて話し合うとよい。

ブドウ糖非発酵菌である緑膿菌とアシネトバクターについては、多剤耐性の定義を満たす前の時点から監視してもよい。これは多剤耐性になると使用できる抗菌薬が極めて限られるため、多剤耐性となる前から抗菌薬適正使用支援することで多剤耐性を防ぐ目的がある。日本では、緑膿菌とアシネトバクターの多剤耐性はイミペネム、アミカシン、シプロフロキサシンの三剤耐性によって定義されているため、このうち二剤耐性をもって監視対象とする方法などがある。

監視する耐性菌の種類と定義を決めるには、上記に加え、人的資源や監視に要する労力、介入の効果などをふ

まえて総合的に判断する。少なくとも、治療の選択肢が極めて限られる耐性菌は積極的に監視するとよい(バンコマイシン耐性腸球菌, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌, 多剤耐性緑膿菌, 多剤耐性アシネトバクターなど)。検出頻度の高いメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA)やESBL産生大腸菌であっても、患者個別の状態に応じた薬剤選択, 投与量の調整, 静脈薬から経口薬への切り替え, 治療期間についてASTとして治療支援できることがある。

3. ラインリストを用いた抗菌薬治療の適切性の評価

ASTはラウンド時に耐性菌検出患者を監視できるとよい。「抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドランス」では、医療施設における抗菌薬適正支援の対象は、広域抗菌薬を使用する患者や菌血症のある患者に加えて、耐性菌を検出した患者が挙げられている⁹⁾。

ASTが耐性菌検出患者における抗菌薬治療の適切性を評価するには、ラインリストを利用できる。ラインリストとは、耐性菌の種類別にリスト形式で記録したもので、耐性菌サーベイランスの基本である¹⁰⁾。ラインリストは発生件数の計算やアウトブレイクの察知に有用な

表3 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出ラインリスト (ASTラウンド時)

No.	ID・氏名	診療科	検体採取日 (入院病日)	検体採取した部署	検体の種類	過去の検出歴	菌種	カルバペネマーゼ産生	基礎疾患・デバイス	感染・保菌	抗菌薬治療	感染症の経過	AST介入
1	〇〇〇	肝胆脾内科	2019/1/17 (第1病日)	5北	胆汁	なし	Enterobacter cloacae	あり (IMP-6)	膝頭部瘻 ENBD チューブ	保菌	—	—	AST介入
2	□□□	外科	2019/1/25 (第8病日)	8南	腹水	なし	Enterobacter cloacae	なし (AmpC+外膜蛋白の変化 [推定])	直腸瘻 ダグラス窩ドレーン	感染 (術後腹膜炎)	SBT/ABPC1回 3g 6時間毎静注 1月25日～	発熱持続	今後胆道感染症を発生した時のエンピリック抗菌薬 (MEPM+AMK) を主治医と相談 検出菌の薬剤感受性情報を参考にCFPM+MINZへの変更を主治医と相談

AST: antimicrobial stewardship team, ENBD: endoscopic nasobiliary drainage
 抗菌薬の略語は日本化学療法学会制定の抗微生物薬略語一覧表に基づく

けでなく、評価項目の工夫次第では抗菌薬適正使用や感染対策の評価にも用いることができる。ここではAST活動におけるラインリスト作成および活用について述べる。

1) ラインリストの作成

ラインリストの項目には、ID・氏名など患者属性、診療科、検体採取日 (検体採取の入院病日)、検体採取した部署、検体の種類、過去の検出歴、菌種、耐性機序、基礎疾患やデバイスの状況、感染・保菌の判断、抗菌薬治療の内容 (抗菌薬の選択、投与方法、開始日)、感染症の経過、ASTの介入内容などがある。ASTがアクティブに監視中の症例かどうか分かるような項目を加えてもよい。ラインリストの更新はASTラウンド時やMicrobiologyラウンド (院内で監視する病原微生物の新たな検出を感染業務に関わる職種で情報共有するラウンド) 時に行う。

2) ラインリストの活用

ラインリストの活用の具体例を示す。

表3はカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出ラインリストの例で、ASTラウンド時に監視すべき症例が2件ある。1例目はカルバペネマーゼ産生株の保菌症例、2例目はカルバペネマーゼ非産生株の感染症例である。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の感染症治療は多くの医師にとって不慣れであるため、初めて検出されたときからASTが積極的に介入する。たとえラウンド時に保菌状態であっても、1例目のように感染症発症のリスクが高い症例では、発症時に用いるエンピリック抗菌薬について主治医と話し合いできるとよい。

4. 薬剤感受性パターンを用いた耐性株の割合の監視

細菌ごとの各抗菌薬に対する薬剤感受性パターン (アンチバイオグラム) は医師が抗菌薬処方する際のガイドンとなる。アンチバイオグラム作成の国際的な指針は臨床・検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) が2014年に公表したM39-A4である¹¹⁾。CLSIはこの中でルーチンのアンチバイオグラムに加え、耐性菌に関して下記の情報を提供してもよいとしている。

1) 耐性菌の割合

アンチバイオグラムの情報だけでなく、代表的な耐性菌の割合の情報があると医師は抗菌薬処方時に参考にできる。例えば、表4の例のように、黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性株の割合が4割という情報があれば、黄色ブドウ球菌を想定してエンピリック抗菌薬を選択する際にMRSAのカバーまで意識する。一方、腸球菌におけるバンコマイシン耐性株は検出していないという情報があれば、腸球菌を想定してエンピリック抗菌薬を選択する際にバンコマイシン耐性腸球菌のカバーは意識しない。

表 4 耐性菌の割合

菌名 (耐性株の割合)
<i>Staphylococcus aureus</i> (40% MRSA)
<i>Enterococcus faecalis</i> (0% VRE)
<i>Enterococcus faecium</i> (0% VRE)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (非髄膜炎 [0% PRSP])
<i>Escherichia coli</i> (33% ESBL)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (3% ESBL)
<i>Enterobacter cloacae</i> (3% CRE, 1% CPE)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (0% CRE, 0% CPE)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (0% MDRP)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (0% MDRA)

MRSA ; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE ; vancomycin-resistant Enterococci, PRSP ; penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, ESBL ; extended-spectrum β -lactamase, CRE ; carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CPE ; carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, MDRP ; multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRA ; multidrug-resistant *Acinetobacter*

表 5 耐性菌のアンチバイオグラム

菌名	株数	CEZ	VCM	CLDM	LVFX	MINO	ST
<i>Staphylococcus aureus</i> (All)	300	60	100	78	61	83	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	120	0	100	50	20	60	100
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	180	100	100	96	88	99	100

菌名	株数	ABPC	TAZ/PIPC	CEZ	CTRX	CMZ	MEPM	AMK	MINO	LVFX	ST
<i>Escherichia coli</i> (All)	150	39	98	50	66	98	100	100	91	51	65
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	50	0	96	0	0	96	100	100	88	16	40
<i>Escherichia coli</i> (non-ESBL)	100	59	99	75	99	99	100	100	93	69	78

MRSA ; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA ; methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, ESBL ; extended-spectrum β -lactamase

抗菌薬の略語は日本化学療法学会制定の抗微生物薬略語一覧表に基づく

腸内細菌科細菌においては、薬剤感受性による耐性菌の割合だけでなく、ESBL やカルバペネマーゼの産生株の割合の情報も有用である。カルバペネム耐性が問題となるエンテロバクターであれば、薬剤感受性でカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の定義に当てはまるものの割合とカルバペネマーゼ産生株の割合の両者を表示すると有益な情報となる (表 4)。

2) 耐性菌のアンチバイオグラム

アンチバイオグラム作成時に耐性菌のアンチバイオグラムを作成することは必須ではないが、耐性菌によるアウトブレイク時や特定の状況下では有用な場合がある。例えば、ESBL 産生大腸菌がアウトブレイクしている病棟で大腸菌による尿路感染を疑った場合は ESBL 産生大腸菌のアンチバイオグラムが参考になる。また、軽症の表層部創部感染において創部培養のグラム染色とスクリーニング培地結果から MRSA を原因菌として疑っており次回外来までの内服抗菌薬を選択しなくてはならない場合は、MRSA のアンチバイオグラムが参考になる。アンチバイオグラムを作成するには株数が少なくとも

30 株以上あることが望ましいことから¹¹⁾、耐性菌のアンチバイオグラムを作る対象となる耐性菌は、MRSA、ESBL 産生大腸菌、医療施設でアウトブレイクしている耐性菌などである。

表 5 は耐性菌のアンチバイオグラムの例で、黄色ブドウ球菌であれば全ての株、メチシリン耐性株、メチシリン感性株の順で、大腸菌であれば全ての株、ESBL 産生株、ESBL 非産生株の順でアンチバイオグラムを記載する。3 段目に耐性菌を除いた株のアンチバイオグラムを作成すると、耐性菌である場合と耐性菌でない場合で各薬剤に対する薬剤感受性にどれ位の差があるかを把握できる。例えば、黄色ブドウ球菌の LVFX を見ると、MRSA でなければ感性であることが多い (88%) が、MRSA であれば感性であることは少ない (20%) ことが分かる。

5. 限 界

国際的な耐性菌の種類と定義には European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) が提案し

たものもあるが、日本では使用される機会が少ないため、「2. 監視する耐性菌の種類と定義」の項では取り上げなかった¹²⁾。また、耐性菌の割合を経時的に監視する耐性菌サーベイランスの方法もあるが²⁾、これは耐性菌の市中での流行、抗菌薬適正使用、感染対策のいずれの因子の影響も受けるため、測定する有用性について評価が定まっていないことから「4. 薬剤感受性パターンを用いた耐性株の割合の監視」の項では扱わなかった。

6. おわりに

耐性菌サーベイランスは感染対策だけでなく抗菌薬適正使用支援にも活用できる。医療施設において監視する耐性菌の種類や定義は時代とともに変遷するため、定期的に見直す必要がある。検査室で検出した耐性菌をもれなく把握するにはラインリストの作成が有用で、抗菌薬適正使用に関わる項目（感染・保菌、抗菌薬治療、感染症の経過など）を医療施設ごとに工夫して設定する。耐性菌の割合や耐性菌のアンチバイオグラムの情報は抗菌薬処方ガイドラインとなるため、ルーチンのアンチバイオグラムに追加して記載するなどして医師に情報提供できるとよい。最後に、本稿が各医療施設の耐性菌症例における抗菌薬適正使用の一助となれば幸いである。

なお、本論文の要旨は第34回日本環境感染学会総会にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35: S165-93.

- 2) Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, Lautenbach E, *et al.*: Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 901-13.
- 3) 河村一郎：医療施設で実施する耐性菌サーベイランスにおける曝露負荷、医療獲得、感染負荷の測定. *環境感染誌* 2018; 33: 183-92.
- 4) 感染症法に基づく医師の届出のお願い：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kekkaku-kansenshou11/01.html：2019年3月31日現在。
- 5) 院内感染対策サーベイランス事業：https://janis.mhlw.go.jp/index.asp：2019年3月31日現在。
- 6) CDC: Multidrug-Resistant Organism & Clostridium difficile Infection (MDRO/CDI) Module: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro_cdadcurrent.pdf. accessed March 31, 2019.
- 7) 多剤耐性菌感染制御委員会：多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー、第2版. *環境感染誌* 2017; 32(Supple. III): S1-26.
- 8) 四学会連携提案：カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題（2017）—カルバペネマーゼ産生菌を対象とした感染対策の重要性—. *感染症学雑誌* 2018; 92: 1-9.
- 9) 8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドライン. *感染症学雑誌* 2017; 91: 709-46.
- 10) 河村一郎：感染対策における効果的な結果報告. *臨床検査* 2018; 62: 851-5.
- 11) CLSI: M39-A4 Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data, 4th Edition: 2014. p. 29-30.
- 12) Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, *et al.*: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268-81.

〔連絡先〕：〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前 3-1-69
大阪国際がんセンター感染症内科 河村一郎
E-mail: ikawamura@mc.pref.osaka.jp

Surveillance Metrics of Multidrug-resistant Organisms for Antimicrobial Stewardship Program in Healthcare Facilities

Ichiro KAWAMURA

Department of Infectious Diseases, Osaka International Cancer Institute

Abstract

Surveillance in healthcare settings is a critically important component of any multidrug-resistant organisms (MDROs) control program and is useful for antimicrobial stewardship as well as infection control. Considering the circumstances where the activities of antimicrobial stewardship have recently begun in Japan, antimicrobial stewardship teams may not only monitor patients isolated with MDROs but may also assess the susceptibility patterns of MDROs in most healthcare facilities. This document describes useful and practical surveillance metrics of MDROs for antimicrobial stewardship program in healthcare settings.

Key words: multidrug-resistant organisms, surveillance, line list, susceptibility patterns, anti-biogram