環境感染誌　第 32 巻 Supplement　平成 29 年 7 月 25 日発行（年 6 回）　学術刊行物　ISSN　1882-532X

一般社団法人 日本環境感染学会

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

一般社団法人 日本環境感染学会
多剤耐性菌感染制御委員会

一般社団法人
日本環境感染学会
JAPANESE SOCIETY FOR INFECTION PREVENTION AND CONTROL

目　次

1. 医療関連感染の定義 …… S1
2. 耐性メカニズムと耐性伝播 …… S2
3. 伝播経路 …… S8
4. 伝播予防策 …… S11
5. 環境管理のポイント …… S14
6. 器材、環境、生体の消毒の実際 …… S16
7. 抗菌薬の適正使用の推進 …… S18
8. アウトブレイク時の対応 …… S20
9. リスク因子と積極的監視培養 …… S24

略語一覧

MIC	最小発育阻止濃度
ESBL	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
MBL	メタロ-β-ラクタマーゼ
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
CPE	カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌
MDRP	多剤耐性緑膿菌
MDRA	多剤耐性アシネトバクター属菌
PPE	個人防護具

多剤耐性菌感染制御委員会
委員長：　柳原克紀　（長崎大学病院検査部）
副委員長：飯沼由嗣　（金沢医科大学臨床感染症学）
　　菅野みゆき　（東京慈恵会医科大学附属柏病院感染対策室）
委員：　石井良和　（東邦大学医学部微生物・感染症学）
　　金子幸弘　（大阪市立大学大学院医学研究科細菌学）
　　萱場広之　（弘前大学医学部臨床検査医学）
　　小佐井康介　（長崎大学病院検査部）
　　菅原えりさ　（東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学）
　　八木哲也　（名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学）
　　山岸由佳　（愛知医科大学病院感染症科/感染制御部）
　　渡邉都貴子　（山陽学園大学看護学部）
　　五十音順

はじめに

平成23年7月に公表された「多剤耐性アシネトバクター・バウマニ（multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii*：MDRA）等を中心とした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は日本環境感染学会誌に掲載されるとともに学会ホームページ上でも公開された。学会会員のみならず多くの医療従事者の方々に広く認知され、我が国の感染対策に大きく貢献した。

その後6年が経過し、その間に感染制御の状況は大きく変化した。平成24年には診療報酬に感染防止対策加算ならびに感染防止対策地域連携加算が加わり、感染対策の質が求められるようになった。平成26年には感染防止対策加算1の要件として、JANIS等への参加が義務付けられ、サーベイランスの重要性が示唆された。薬剤耐性菌は伊勢志摩サミットでもとりあげられ、平成28年にはアクションプランが策定された。

懸念されたMDRAや多剤耐性緑膿菌（multiple drug-resistant *Pseudbmonas aeruginosa*：MDRP）は感染対策に関わる方々のご尽力やポジションペーパーの活用で、増加を抑止できている。一方で、米国疾病対策予防センター（CDC）から「悪夢の耐性菌」として警告されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant Enterobacteriaceae：CRE）が大きな問題となってきている。確かにCREの問題が深刻になっているのは諸外国であるが、すでに日本国内の医療機関でもCREによるアウトブレイクが起こり、マスコミで取り上げられている。

この状況を受けて、平成26年9月に感染症法施行規則（省令）が改正され、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」が、5類全数報告疾患に指定され、全国全ての医療機関で該当する感染症の患者を診断した場合には保健所に届け出ることが義務付けられた。このような状況で、CRE対策にも有用なポジションペーパーを望む声が大きくなってきていた。

前回も述べられていたように、MRSAやバンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin-resistant Enterococci：VRE）とは異なり、多剤耐性グラム陰性菌における感染制御の問題は、多種の菌種が複雑に関与しているため、原因が複雑で、未だ科学的なエビデンスに乏しい。しかしながら、多剤耐性グラム陰性菌における感染制御は、喫緊の課題であり、現在わかっている事項だけでも集約しまとめることで、現場からの切実な要望に応えたいと判断した。

このため、当学会を代表する専門家による多剤耐性菌感染制御委員会を組織し、CREを含めた多剤耐性グラム陰性菌全般を制御するための共通のコンセンサスをまとめた。このポジションペーパーが各施設における多剤耐性グラム陰性菌の感染制御推進のお役にたてば、委員会メンバーの望外の喜びである。

多剤耐性菌感染制御委員会

1　医療関連感染の定義

＜Executive Summary＞

1）医療関連感染とは、医療を受ける前には存在せず、医療に関連して発生した感染を指す。
2）「感染」とは、病原体の宿主内への侵入に対して防御反応（炎症）が発生した状態であり、感染により、何らかの症候が宿主に現れた場合を「感染症」と呼ぶ。
3）「定着」とは、宿主に侵入し感染を引き起こした病原体が、宿主の免疫機構により排除されず持続的に宿主内に存在する状態である。
4）伝播した病原体の毒力が、宿主の生体防御機構を上回る場合に感染が成立する。
5）病原体が、他の個体へ拡散することを「伝播」という。

＜解　説＞

1）米国疾病対策センター（CDC）による healthcare-associated infections の定義では、医療関連感染の発生時期に関して「急性期医療機関に入院する際には存在せず、潜伏期にもない」と定められている[1]。通常、入院後 48～72 時間以降に発症した感染症を医療関連感染とみなすことが多い。一方で、介護療養型施設への入所者など入院後の時間と関係なく医療関連感染とみなすべき状況も少なからず発生している。

2）病原体が宿主に侵入し、それを排除するための防御反応である炎症が発生した状態を感染という。感染により、何らかの症候が宿主に現れた場合を感染症と呼び、炎症の五徴反応（発赤、発熱、腫脹、疼痛、機能障害）など様々な症状が出現する[2]。

3）宿主内に侵入した病原体は、通常炎症および免疫反応により排除されるが、排除されずに宿主内に持続的に存在する状態を定着という[2]。薬剤耐性菌などが症状無く宿主内に定着している状態を保菌（状態）と呼ぶ。保菌状態にある薬剤耐性菌の発見は困難なことが多い。感染を起こしやすい部位（susceptible area）から検体を採取し、保菌状態にある耐性菌の検出を行うことを積極的監視培養や積極的保菌調査（active surveillance culture、active surveillance screening）などと呼ぶ。

4）病原体が病気を引き起こす性質を病原性（pathogenicity）と呼び、その程度を毒力（virulence）と呼ぶ。生体内に侵入した病原体による感染の発生は、宿主の生体防御機構（defense system）とのバランスに依存する。毒力の強い病原体では、ワクチンなどにより特異的な免疫が獲得されていなければ、宿主の生体防御機構に関わらず感染が成立する。一方、基礎疾患や免疫力を低下させる治療薬などにより宿主の生体防御機構が低下している場合には、*Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter* spp. など一般的に毒力が低いとされる病原体（日和見病原体）によっても感染が成立する。薬剤耐性因子の保有と毒力の強弱との関係については様々な報告がある[3]。生体防御機構が低下している宿主においては、すべての多剤耐性グラム陰性菌について感染成立のリスクがあるものと考える必要がある。

5）病原体が、他の個体へ拡散することを伝播といい、その経路を感染経路という。多剤耐性グラム陰性菌の主な感染経路として、接触感染が重要である（3. 伝播経路の項参照）。

＜引用文献＞

［1］ Horan TC, Andrus M, and Dudeck MA: CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008; 36: 309-32.
［2］ Pirofski LA and Casadevall A: The meaning of microbial exposure, infection, colonisation, and disease in clinical practice. Lancet Infect Dis, 2002; 2: 628-35.
［3］ Beceiro A, Tomás M, Bou G: Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? Clin Microbiol Rev. 2013; 26: 185-230.

2　耐性メカニズムと耐性伝播

＜Executive Summary＞

1）耐性は、先天的な自然耐性と後天的な獲得耐性に分類される。
2）獲得耐性が生じるメカニズムとして、突然変異によるものと外来性の耐性遺伝子獲得によるものに大別することができる。
3）複数の外来遺伝子の伝播ツールが知られている。
4）主な薬剤耐性機構としては、薬剤の分解・修飾による不活化、薬剤の標的の変異、菌体内抗菌薬濃度の低下などが知られている。
5）近年注視されているβ-ラクタマーゼとして、*Enterobacteriaceae* における ESBL や他のグラム陰性菌にも検出されるようになったカルバペネマーゼがある。
6）CRE は、CPE と同義ではない。
7）ブドウ糖非発酵菌である *Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter* spp. は、多くの抗菌薬に自然耐性を示す。
8）多剤耐性グラム陰性菌による感染症の治療薬としてコリスチンが承認された。
9）耐性菌は、伴侶動物や家畜、農産物、環境からも分離されることが報告されている。
10）抗菌薬の選択圧は、耐性菌の生残に有利となる。

＜解　説＞

1）耐性は、菌種特有の自然耐性と、抗菌薬投与などに伴って生じる獲得耐性に分類される。自然耐性の例としては、*Escherichia coli* のベンジルペニシリン耐性や *Pseudomonas aeruginosa* のアンピシリン耐性などが挙げられる。一方、獲得耐性としては、ESBL 産生による *Enterobacteriaceae* のセファロスポリン耐性や、MBL などのカルバペネム分解酵素（カルバペネマーゼ）産生によるカルバペネム耐性などが知られている[1,2]。臨床的に注目されるのは獲得耐性であるが、*P. aeruginosa* や *Acinetobacter* spp. などは複数の抗菌薬に自然耐性を示すことが知られている。

2）獲得耐性機構は、内在性遺伝子の突然変異に起因するものと外来性の抗菌薬耐性遺伝子の獲得によるものとに大別される（図 1）。内在性遺伝子の突然変異による耐性は、抗菌薬の使用に伴う選択圧によって耐性菌が選択されるが、その耐性因子は他の菌株に伝達されることはない。具体的には、キノロン耐性に関与する DNA ジャイレースやトポイソメラーゼ IV をコードする遺伝子のキノロン耐性決定領域（QRDR）のアミノ酸置換変異が代表的である。その他に、セファロスポリン系薬およびセファマイシン系薬に対する耐性やカルバペネム低感受性化に関与する AmpC の過剰発現や外膜タンパク質であるポーリン孔の欠損、多剤排出ポンプの過剰発現などもその例として挙げられる[3]。一方、外来性遺伝子により獲得した耐性因子の中には、他菌株や他菌種に伝達されるものがある。外来性遺伝子の獲得に起因する耐性として、グラム陰性菌のβ-ラクタム耐性に関与する ESBL や MBL が挙げられる[1,2]。

3）複数の外来遺伝子伝播ツールが知られているが、プラスミドが最も代表的である。伝達性プラスミドは、菌株間の接合によって遺伝因子が伝達されることが知られている（図 2）。プラスミドは、その種類により宿主域が決まっているが、プラスミドの中には、同一菌種のみならず菌種を超えて伝達される宿主域が広いものも存在する。このような宿主域が広いプラスミドに耐性因子をコードする遺伝子が転移すると、耐性因子が菌種を超えて拡散する（図 3）。また、インテグロンと呼ばれる耐性遺伝子を効率よく集積する遺伝子構造が知られており、インテグロン構造は、多剤耐性菌の出現に関与している（図 4）[4]。その他の遺伝因子伝達機構として、バクテリオファージを介する遺伝子伝達機構である形質導入、外来遺伝子を直接取り込む形質転換（図 5）、可動性遺伝因子であるトランスポゾンを介する遺伝子の転移がある。

4）主要な抗菌薬耐性機構として、(1) 抗菌薬の分解・修飾による不活化、(2) 抗菌薬の作用標的の変異（親和性低下）、(3) 排出ポンプによる抗菌薬の菌体外への排出促進、(4) 菌体内への抗菌薬透過孔であるポーリン孔などの発現量低

下が知られている（図 6）。代表的な抗菌薬の分解・不活化酵素として β-ラクタマーゼが挙げられる。β-ラクタマーゼは、その活性にセリンが必須なものと亜鉛イオンを要求する酵素に大別され、前者はセリン型（Ambler 分類のクラス A、C、D）、後者はメタロ型（同分類のクラス B）と呼ばれている（表 1）[5]。メタロ型は、カルバペネム系薬を含むほぼすべての β-ラクタム系薬を分解する幅広いスペクトラムを有する。また、多剤排出ポンプの発現亢進やカルバペネム系薬の透過孔であるポーリン孔の発現量低下によりカルバペネム系薬に低感性化した株が、カルバペネマーゼをコードする遺伝子を獲得すると、カルバペネム系薬に高度耐性を示すようになる。アミノグリコシド修飾酵素としては、アセチル化酵素、アデニリル化酵素およびリン酸化酵素が知られている。また、アミノグリコシド系薬に対する耐性機構として、16S rRNA のメチル化も知られており、*Acinetobacter* spp. に多く見られる[6]。アミノグリコシド修飾酵素をコードする遺伝子は、プラスミド、染色体のいずれにも存在しうる（表 2）[7]。アミノグリコシド修飾酵素と MBL をコードする遺伝子は、同一プラスミド上に存在し、異なる 2 系統の抗菌薬に同時に耐性を示すことがある。一方、キノロン耐性は、主に QRDR に生じるアミノ酸置換変異によって獲得される。ただし、近年はプラスミド伝達性のキノロン耐性も報告されている。MDRP や MDRA における多剤耐性化は、QRDR の変異によるキノロン耐性に､分解酵素や修飾酵素をコードするプラスミドの獲得によるカルバペネム耐性とアミノグリコシド耐性が加わって生じると考えられる（図 7）。

表 1　β-ラクタマーゼの Ambler クラス分類、活性中心の特徴および代表的酵素型

Ambler クラス分類	活性に必要な アミノ酸残基など	代表的な酵素型
A	セリン残基	TEM 型、SHV 型、CTX-M 型、GES 型、KPC 型など
B	亜鉛（金属）	IMP 型、NDM 型、VIM 型など
C	セリン残基	AmpC など
D	セリ型残基	OXA 型

メタロ型は、活性中心に亜鉛イオンなどを必須とする。

表 2　主な耐性遺伝子

	β-ラクタム系薬耐性因子		アミノグリコシド系 薬耐性因子*2
	染色体性	外来性	
Enterobacteriaceae	AmpC （一部外来生もあり）	ESBL KPC 型 OXA-48 GES 型の一部 MBL*1	AAC（1） AAC（3） AAC（6） ArmA RmtB
Pseudomonas aeruginosa	AmpC	MBL*1	AAC（3） AAC（6） RmtA
Acinetobater spp.	AmpC OXA-51 （*Acinetobacter baumannii* が保有）	OXA-23 OXA-24/40 OXA-58 MBL*1	AAC（2’） AAC（3） AAC（6’） ANT（3”） APH（3’） ArmA

*1 KPC 型、OXA-48 型、GES 型はセリン型 β-ラクタマーゼであるのに対し、MBL は、その活性に亜鉛イオンを要求する β-ラクタマーゼの総称である。検出される MBL は、日本では、IMP-1 や IMP-6 をはじめとする IMP 型の頻度が高いが、海外では VIM 型や NDM 型が検出されている。

*2 AAC、ANT、APH はアミノグリコシド系薬修飾酵素であり、それぞれアセチル化酵素、アデニル化酵素、リン酸化酵素である。RmtA および ArmA はアミノグリコシド系薬の標的部位である 16S rRNA をメチル化する酵素である[19]。

5）近年注視されている β-ラクタマーゼとして、*E. coli* や *Klebsiella* spp.、*Proteus mirabilis* などの *Enterobacteriaceae* における ESBL、ブドウ糖非発酵グラム陰性菌や *Enterobacteriaceae* から検出される MBL などのカルバペネマーゼが挙げられる。

ESBL は、Ambler 分類のクラス A あるいはクラス D に属する β-ラクタマーゼのうち、ペニシリン系薬のみならず、これらの酵素に安定な第三世代・第四世代セファロスポリン系薬をも分解する酵素をいう[8]。ただし、ESBL は、セファマイシン系薬やカルバペネム系薬を分解することはできない。*E. coli*、*Klebsiella* spp.、*P. mirabilis* などの ESBL 産生菌は、腸内細菌叢を形成する菌種であることから腸管内に定着しやすい。ESBL 産生菌の伝播・拡散の制御には、標準予防策に加えて接触感染予防が重要であるが、ESBL 産生菌は健常人も腸管内に保菌しうることから、ESBL 産生菌の制御は困難な状況にある。

カルバペネマーゼは、モノバクタム系薬の分解を苦手とするが、カルバペネム系薬を含むほとんどの β-ラクタム系薬を分解する。クラス B に属するメタロ型のカルバペネマーゼである IMP 型や VIM 型、NDM 型に加えて、セリン型のクラス A やクラス D に属する β-ラクタマーゼの中にも、KPC 型や OXA-48 型などのカルバペネマーゼ活性を有する酵素が報告されている。MBL は、*P. aeruginosa* などのブドウ糖非発酵菌から検出されていたが、近年では *Enterobacteriaceae* からも検出されるようになっており、感染制御上の新たな問題となっている。MBL を含むカルバペネマーゼをコードする遺伝子は、多くの場合、プラスミド上に存在するため、接合などによって急速に伝播・拡散する可能性がある。また、MBL をコードする遺伝子はインテグロン構造中に存在するため、アミノグリコシド系薬を含む複数の耐性遺伝子に隣接して認められることが多く、多剤耐性化の一因となっている[9]。カルバペネマーゼ産生菌であっても薬剤感受性検査で耐性を示さない菌株が少なくないことから、その検出には注意が必要である[10]。

6）CRE は、CPE と同義ではない（図 8）[9]。CRE が原因の感染症は、感染症法で 5 類全数把握対象疾患となっているが、報告された CRE の多くを占めているのは CPE ではなく、AmpC を大量に産生し、且つカルバペネム系薬の外膜透過孔が欠損した *Enterobacter* spp. である[11]。CRE や CPE は ESBL 産生菌と同様、腸内細菌叢を形成する菌種であることから、その制御が困難な上、感染症の治療薬として β-ラクタム系薬を使用することができないため、治療の選択肢が限られる[注1]。

7）ブドウ糖非発酵菌である *P. aeruginosa* や *Acinetobacter* spp. は、ピペラシリン以外のペニシリン系薬とセファロスポリン系薬、セファマイシン系薬の一部には自然耐性を示す。また、抗菌薬はこれらの菌のポーリン孔を透過しにくいため、他の耐性機構が加わると耐性化しやすいことが知られている。カルバペネム高度耐性株は、*P. aeruginosa* の場合は外来性の MBL を、*Acinetobacter* spp. の場合は内在性あるいは外来性の OXA 型カルバペネマーゼを産生する菌株が多い。一方、ポーリン孔の発現量低下に加えて *P. aeruginosa* や *Acinetobacter* spp. の染色体上に遺伝子が存在する AmpC の過剰発現が相俟ってカルバペネム系薬に耐性を示す菌株が少なくない[3]。

8）多剤耐性グラム陰性菌に対する治療薬として、メタンスルホン酸コリスチンが承認された。コリスチンはポリミキシン B と同系統のポリペプチド系薬に属する。グラム陰性菌に殺菌的に作用するが、コリスチンによる治療経過中に、耐性化することがあるため、適正に使用することが重要である。耐性機構として、*Acinetobacter* spp. では、LPS の合成に関与するタンパク質をコードする遺伝子の変異が報告されている[12, 13]。*Proteus* spp. や *Serratia* spp. は、コリスチンに自然耐性を示すことが知られている。また、プラスミド上にコリスチン耐性因子をコードする *mcr-1* が発見され、その伝播・拡散が懸念されている[14, 15]。

9）耐性菌は、伴侶動物や家畜、農産物にも生息しており、感染症の治療中に選択された耐性菌は、排泄物を介して環境中に拡散することが懸念されている（図 9）。特に、*P. aeruginosa* や *Acinetobacter* spp. をはじめとするブドウ糖非発酵菌は、環境中で長期間生残することから、環境への配慮も重要である。*P. aeruginosa* は湿潤環境を好み、洗浄・消毒が不十分な内視鏡や共用トイレなどが集団発生の感染源として報告されている[16, 17]。また、*Acinetobacter* spp. は、乾燥抵抗性があり、乾燥環境下であっても 5 ヶ月以上生存するとの報告もある[18]。従って、感染制御のためには、ヒトからヒトへの接触による伝播の予防だけでなく、このような細菌の特性を理解した対応が重要である。

10）フィットネスコストの高い耐性因子は、抗菌薬が存在しない環境では、脱落してしまい、耐性菌は検出されない程度まで減少する。すなわち、抗菌薬の選択圧が、耐性菌の生き残りに有利となることを再認識する必要がある。従って、耐性菌の制御には、接触による伝播の防止に加えて、抗菌薬の適正使用が極めて重要である。また、特定の遺

伝子領域に複数の異なる抗菌薬系統に対する耐性遺伝子が集まるインテグロンのような遺伝子構造があり、全く別系統の抗菌薬の使用によって特定の耐性菌が選択されることにも注意を払わなければならない。

注 1

カルバペネマーゼの中には、IMP-6 のようにイミペネムの分解を苦手とする酵素も存在する。IMP-6 産生株は、メロペネムには耐性を示すが、イミペネムに感性を示すため、検出にイミペネムを使用している施設では見逃される可能性がある。イミペネムに感性を示す菌株による感染症であっても、イミペネムによる治療効果が期待できない場合もあり、注意が必要である。

参　考

本稿では一般的な耐性菌について概説したが、感受性検査で感受性を示す場合でも、抗菌薬に抵抗性の感染症も散見される。すなわち、バイオフィルム形成や遺伝因子の保有とは無関係なトレランスと呼ばれる抗菌薬治療に対する抵抗性もある。

＜引用文献＞

[1] 石井良和：基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策　2　基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌．モダンメディア 2007; 53: 98-104.
[2] Gupta V: Metallo beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17: 131-43.
[3] Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND: Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 582-610.
[4] Fournier PE, Richet H: The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis 2006; 42: 692-9.
[5] 石井良和：β-ラクタマーゼの機能分類．日臨微生物誌 2014; 24: 171-9.
[6] Wen JT, Zhou Y, Yang L, Xu Y: Multidrug-resistant genes of aminoglycoside-modifying enzymes and 16S rRNA methylases in *Acinetobacter baumannii* strains. Genet Mol Res 2014; 13: 3842-9.
[7] Ramirez MS, Tolmasky ME: Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist Updat 2010; 13: 151-71.
[8] 石井良和：基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策　2　基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌．モダンメディア　2007; 53: 98-104.
[9] 荒川宜親：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE）等新型多剤耐性菌のグローバル化と臨床的留意点．日化療会誌　2015; 63: 187-97.
[10] 矢野寿一，平潟洋一，賀来満夫：海外における薬剤耐性グラム陰性菌の動向．日化療会誌　2011; 59: 8-16.
[11] 荒川宜親. 腸内細菌科菌種におけるカルバペネム耐性メカニズムとその特長および動向. IASR 2014; 35: 283-4. http://www.nih.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2302-iasr/related-articles/related-articles-418/5211-dj4185.html：2016 年 12 月 12 日現在
[12] Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JD, Vinogradov E, Seemann T, et al: Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4971-7.
[13] Moffatt JH, Harper M, Adler B, Nation RL, Li J, Boyce JD: Insertion sequence ISAba11 is involved in colistin resistance and loss of lipopolysaccharide in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3022-4.
[14] Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M. Investigation of a plasmid genome database for colistin-resistance gene mcr-1. Lancet Infect Dis 2016; 16: 284-5.
[15] Payne M, Croxen MA, Lee TD, Mayson B, Champagne S, Leung V, et al: mcr-1-positive colistin-resistant *Escherichia coli* in traveler returning to Canada from China. Emerg Infect Dis 2016; 22: 1673-5.
[16] Machida H, Seki M, Yoshioka N, Yabuno K, Miyawaki K, Yoshida H, et al: Correlation between outbreaks of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection and use of bronchoscopes suggested by epidemiological analysis. Biol Pharm Bull 2014; 37: 26-30.
[17] Breathnach AS, Cubbon MD, Karunaharan RN, Pope CF, Planche TD: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in two hospitals: association with contaminated hospital waste-water systems. J Hosp Infect 2012; 82: 19-24.
[18] Kramer A, Schwebke I, Kampf G: How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006; 6: 130.
[19] Wachino J, Arakawa Y: Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. Drug Resist Updat 2012; 15: 133-48.

図の説明

図 1　二次耐性が生じるメカニズム

突然変異によるものと耐性遺伝子獲得によるものがある。

図 2　伝達性プラスミド

遺伝子を伝達する主な仕組みとして伝達性プラスミドがよく知られており、接合によって伝達される。プラスミドの種類にもよるが *Enterobacteriaceae* 間では伝達が起こりやすい。

図 3　インテグロンの模式図

インテグロンは耐性遺伝子などを集積させる仕組みであり、インテグラーゼと呼ばれる酵素により、プラスミドや染色体上に遺伝子が次々と組込まれる。耐性に関する遺伝子が集積すると、多剤耐性の原因となる。

図 4　異なるプラスミドへの耐性遺伝子の挿入

菌種 A でのみ増幅可能なプラスミドは、耐性は菌種 A でのみ伝播されるが、耐性遺伝子が、菌種 B で増幅可能なプラスミドに挿入されると、菌種 B でも耐性が伝播する。このようにして、耐性遺伝子は、別のプラスミドに組込まれことで、菌種を超えて伝播する可能性がある。

図 5　形質導入と形質転換

ファージによって遺伝子が細菌内に運ばれることを形質導入と呼び、プラスミドを含む裸の遺伝子が直接細菌に入ることを形質転換と呼ぶ。

図 6　主な耐性メカニズム

(1) 薬剤の分解・修飾による不活化（β-ラクタマーゼやアミノグリコシド系薬の修飾酵素など）、(2) 薬剤の標的の変異（PBP の変異や DNA ジャイレースの変異など）、(3) 薬剤の排出（MexAB-OprM など）、(4) ポーリンの変異・減少（OprD の減少など）。

図 7　多剤耐性化のプロセス

点突然変異によるキノロン耐性に、カルバペネム系薬とアミノグリコシド系薬を含む複数の薬剤に対する耐性遺伝子をもつプラスミドが加わり、抗菌薬の選択圧によって多剤耐性菌が形成されると考えられている。

図 8　CRE と CPE の相異

感染症法で 5 類全数把握対象疾患となっている CRE の多くを占めているのは CPE ではなく、AmpC を大量に産生し、且つカルバペネム系薬の外膜透過孔が欠損した *Enterobacter* spp. である。尚、CPE であっても必ずしも CRE と判定されない場合があるので注意が必要である。

図 9　耐性の伝播

抗菌薬治療により耐性菌が選択される。ヒトからヒトに直接伝播するだけでなく、排泄物を介して環境中に排出され、拡散し、環境中から感染する可能性がある。

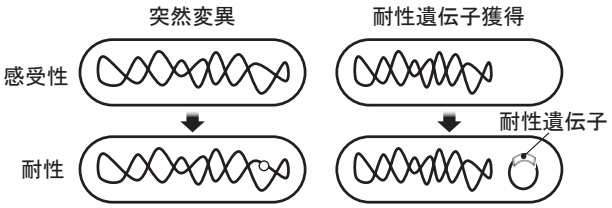

図 1

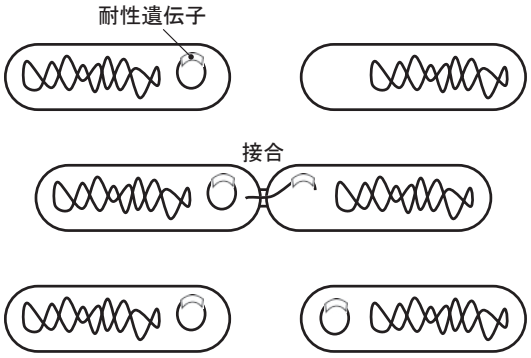

図 2

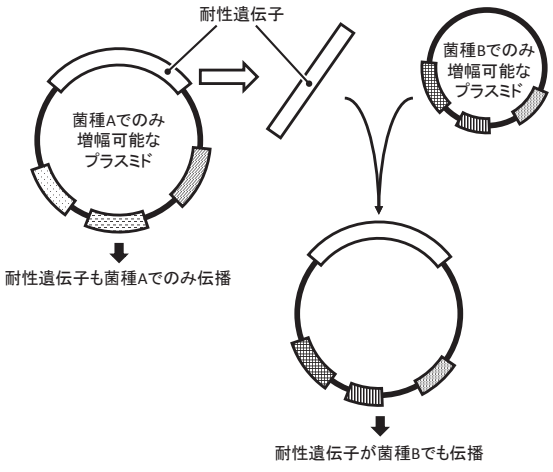

図 3

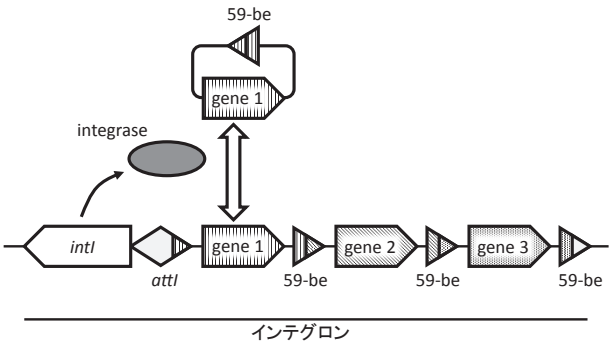

図 4

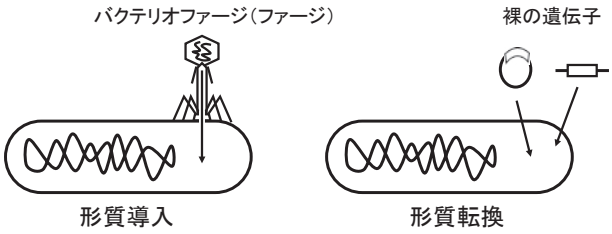
バクテリオファージ（ファージ）
裸の遺伝子
形質導入
形質転換

図 5

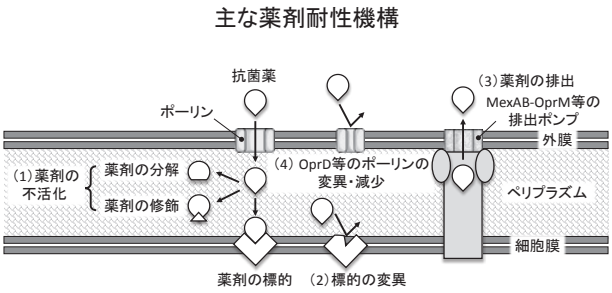
主な薬剤耐性機構
抗菌薬
ポーリン
(3) 薬剤の排出
MexAB-OprM等の
排出ポンプ
外膜
(1) 薬剤の
不活化
薬剤の分解
薬剤の修飾
(4) OprD等のポーリンの
変異・減少
ペリプラズム
細胞膜
薬剤の標的
(2) 標的の変異

図 6

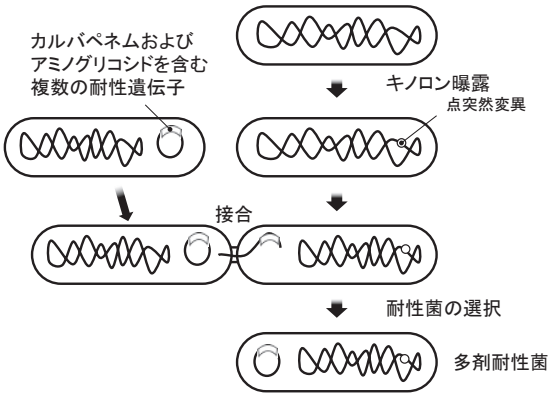
カルバペネムおよび
アミノグリコシドを含む
複数の耐性遺伝子
キノロン曝露
点突然変異
接合
耐性菌の選択
多剤耐性菌

図 7

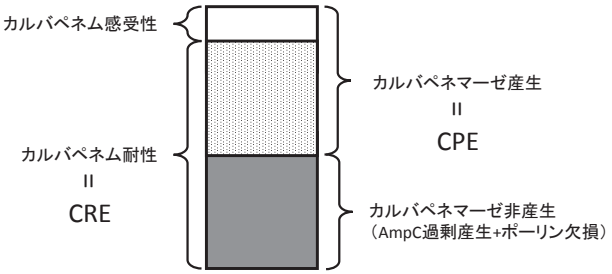
カルバペネム感受性
カルバペネム耐性
=
CRE
カルバペネマーゼ産生
=
CPE
カルバペネマーゼ非産生
（AmpC過剰産生+ポーリン欠損）

図 8

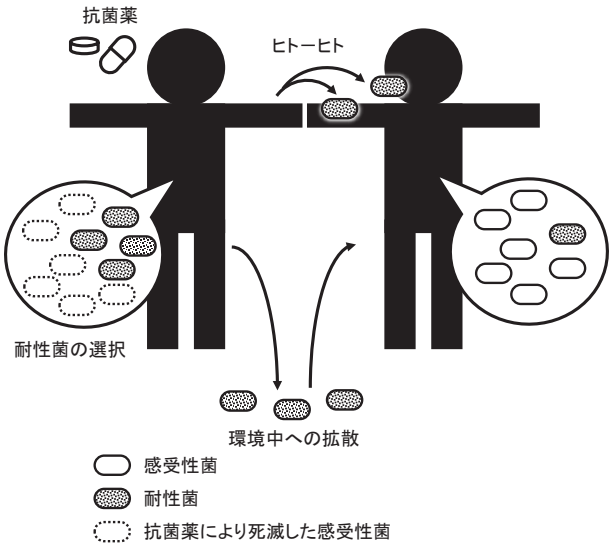
抗菌薬
ヒトーヒト
耐性菌の選択
環境中への拡散
感受性菌
耐性菌
抗菌薬により死滅した感受性菌

図 9

3　伝播経路

＜Executive Summary＞

1）多剤耐性グラム陰性桿菌の伝播方式は、基本的には接触感染である。医療従事者の手、患者同士の直接接触、器具器材を介しての伝播経路などが挙げられる。
2）多剤耐性グラム陰性桿菌は、主に水回りを介してアウトブレイクを起こすことが多い。尿道留置カテーテルや人工呼吸器の排液や洗浄などに関する管理を厳重に行う。
3）*Acinetobacter* spp.（特に MDRA は注意）は、乾燥環境に生息することができる為、環境は常に清潔管理する必要がある。
4）多剤耐性グラム陰性桿菌は、医療施設以外の環境、例えば河川や下水道などから検出されたという報告がある。
5）ESBL 産生菌や CRE などは、鶏肉など食肉からの検出が報告されており、これらの微生物が市中感染を起こし、院内に持ち込まれるリスクがあることが懸念される。
6）伴侶動物などの動物由来の耐性菌も重要な感染源となる可能性がある。
7）日本における NDM 型、KPC 型、OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌は、海外で医療を受けた既往がある患者から分離される、輸入感染例が多い。

＜解　説＞

1）多剤耐性グラム陰性菌の伝播経路は、基本的には接触感染である。日常的に標準予防策を遵守し、薬剤耐性グラム陰性桿菌が分離された場合は、接触感染予防策を厳重に適用する。

2）感染症法に基づく CRE 感染症の届出状況として、2014 年 9 月～2015 年 8 月までの報告では、検体は尿が最も多く 304 例（31.8%）、次いで喀痰 210 例（22.0%）、血液 175 例（18.3%）であったと報告されており、患者の便や尿、喀痰などで医療用器具（ベッドパン、尿器、尿道留置カテーテルや人工呼吸器関連の器具、吸引に使用する器材など）や医療従事者の手指などが汚染されて伝播することが推測される。その他、MDRP などのグラム陰性桿菌についても、尿や便、喀痰から検出される場合は、トイレや汚物処理室、蓄尿瓶、尿やドレーンからの排液などの収集容器、自動尿側計などを介して感染する可能性があるため、環境や医療器具、器材の清潔管理に厳重な注意が必要である。また、2015 年には米国における内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）を介した CRE のアウトブレイクの発生を受けて、本邦においても警戒され、厚生労働省より指導があった。これまでにも本邦において、内視鏡や経食道エコーによる薬剤耐性緑膿菌のアウトブレイクの報告があるため、用手洗浄を十分にするなど洗浄消毒には注意が必要である。また、定期的に培養をして内視鏡の洗浄効果を評価することも必要である。

3）多剤耐性グラム陰性桿菌は、環境汚染が伝播経路となっていたという報告が多い。Forgia らは、MDRA のアウトブレイクの原因がシンクの排水管の汚染であったと報告しており、接触予防策の強化や職員の教育だけでは終息せず、次亜塩素酸ナトリウムによる排水管の除菌が必要であったと報告している[1]。また、*A. baumannii* は、乾燥した環境でも長期に生息することが知られていることから、一度アウトブレイクを起こすと終息させることが非常に困難であることが予測される。その他、物品や環境を介したアウトブレイクでは、吸引器具、洗面器、ベッドレール、サイドテーブル、人工呼吸器、輸液ポンプ、シンク、湿性のバンデイジ、シャワー用ベッド、枕、マットレス、蘇生器具、カーテンなどが要因となりうることが報告されている[2]。

4）多剤耐性菌は、医療環境以外の環境からも検出されていることが報告されている。本邦においても河川から薬剤耐性の *Escherichia coli* が検出されたという報告がある[3]。また、浦野らは、多摩川（特に上流）で、多剤耐性を示す *Klebsiella pneumoniae*、*Aeromonas hydrophila*、*Yersinia enterocolitica*、*Bacillus cereus*、*Flavobacterium hercynium*、*Streptomyces zoomyceticus*、*Enterobacter cloacae*、*A. calcoaceticus*、*Stenotrophomonas maltophilia* などの医療環境において問題となる微生物が検出されたことを報告している[4]。

また、インドやパキスタンでは、医療環境とともに市街地の水たまりや水道水から検出され、ベトナムでは漏水からNDM-1 を産生する CRE が分離されている[5,6]。

5）CRE は、牛、豚、鶏などの家畜・家禽類から分離されている[7]。また、ESBL 産生菌の感染源として注目されている鶏や牛、豚など食肉からの ESBL 産生菌の検出報告も数多くみられ、特に食用鶏からは高頻度に検出される。森田らは、食用鶏腸管内容物と市販鶏肉から ESBL 産生 *E. coli* が高率に分離されることを報告し、さらに養鶏場内での伝播の可能性、さらに食肉加工場でも汚染が拡大している可能性について指摘している[8]。

6）Stolle らは、ドイツで犬から OXA-48 を産生する *K. pneumoniae* や *E. coli* が検出されたことを報告している[9]。また、Abraham らも伴侶動物が CRE のリザーバーとして重要な感染対策上の問題となるとしている[10]。日本においても木村らは、2006～2013 年に某動物病院に来院した犬と猫から分離された *A. lwoffii* は、セフェピムに 11.1%、アミノグリコシド系薬に 7.4%、フルオロキノロン系薬に 14.8%、イミペネムに 11.1%が耐性であったと報告している[11]。さらに同グループは、伴侶動物から ESBL 産生 *E. coli*、*K. pneumoniae* の分離、MBL 産生 *A. lwoffii* を検出したことも報告している[12]。同グループは、この他多くの伴侶動物と耐性菌に関する報告をしているので、参照していただきたい。彼らの報告は、伴侶動物の耐性菌の動向に注意が必要であることを示唆している。

7）日本で検出された NDM 型、KPC 型、OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌の分離は、2010 年の実態調査時に報告された 2 例以降はすべて渡航歴がある患者から検出されていた。渡航先については、NDM-1 型カルバペネマーゼ産生菌は、インドやバングラディシュなどのアジアで、KPC 型は北米や中国、インド、ブラジルなどであった。OXA-48 型は、インドやその他の東南アジアであった。2014 年には、欧州で入院歴がある一人の患者から VRE、OXA-23-like 型カルバペネマーゼ遺伝子陽性の *A. baumannii*、KPC 型カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* など複数の耐性菌が分離された。また同年、ラオスおよびタイで入院歴がある患者から、MDRA、MDRP、MRSA が分離された。2016 年には、海外渡航歴がある患者に加え、渡航歴のない患者からも（明らかな国内感染例である）CRE が検出された。疫学的関連性のないこの 2 名の患者から類似の PFGE パターンを示す NDM-5 産生大腸菌 ST410 が分離された。国内で、この耐性株が水面下で拡散している可能性が国立感染症研究所から報告されている[13]。しかし、渡航歴がある患者、特に海外で医療行為を受けた患者の耐性菌の保菌について警戒が必要であり、さらに、保菌者から伝播がないよう各医療施設で検出法の確立と検出された際の取り決めが必要である。

＜引用文献＞

［1］ Forgia CL, Franke J, Hacek DM, Richard B. Thomson RB, Robicsek A, Peterson LR: Management of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: A 38-month report. Am J Infect Control 2010; 38: 259-63.

［2］ Fournier PE, Richet H: The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. Clin Infect Dis 2006; 42: 692-9.

［3］ 尾崎正明，諏訪　守：水環境中における薬剤耐性菌の実態に関する研究．平成 16 年度下水道関係調査研究年次報告集.

［4］ 浦野直人，岡井公彦，相川和也，田中陽一郎，石田真巳：多摩川流域における多剤耐性菌の蔓延度解析．科学・技術研究 2013; 2: 131-6.

［5］ Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA: Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis 2011; 11: 355-62.

［6］ Isozumi R, Yoshimatsu K, Yamashiro T, Hasebe F, Nguyen BM, Ngo TC, et al: *bla*NDM-1-positive *Klebsiella pneumoniae* from environment, Vietnam. Emerg Infect Dis 2012; 18: 1383-5.

［7］ 長野則之，長野由紀子：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）．臨床と微生物　2015; 42（増刊号）: 568-74.

［8］ 森田　幸，根ヶ山清，三好そよ美，木内洋之，梶川達志，末澤千草，他：食用鶏腸管内容物と市販鶏肉における ESBL 産生 *E. coli* の検出状況と汚染経路の検討．医学検査　2014; 63（3）: 294-9.

［9］ Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, Hassdenteufel E, Guenther S, et al: Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2802-8.

［10］ Abraham S, Wong HS, Turnidge J, Johnson JR, Trott DJ.: Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1155-7.

［11］ 木村　唯，嶋田恵理子，宮本　忠，鳩谷晋吾：犬猫におけるアシネトバクター属菌の分離状況と薬剤感受性．日本獣医師会雑誌　2015; 68: 59-63.

［12］ 宮本　忠，嶋田恵理子：犬猫における臨床材料からの基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌とメタロ-β-ラクタマーゼ産生

菌の検出状況と薬剤感受性．山口獣医学雑誌　2013; 39: 13-20.
［13］ IASR：NDM-5 メタロ-β-ラクタマーゼ産生大腸菌 ST による国内感染事例．2016 年 3 月 15 日掲載.
http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/1726-source/drug-resistance/idsc/iasr-news/6315-pr4332.html

4　伝播予防策

＜Executive Summary＞

1）標準予防策は多剤耐性グラム陰性菌を保菌している可能性のある患者からの伝播を防ぐためにも有効的な手段であり、手指衛生と PPE の適切な使用は標準予防策の重要な構成要素である。
2）臨床的に重要な多剤耐性グラム陰性菌に対しては、接触予防策を行う。接触予防策に用いる PPE は、患者および患者に使用した医療器具や環境表面に接触する場合に、手袋とガウンを装着する。
3）接触予防策を必要とする患者は、個室管理が望ましい。
4）接触予防策を行う期間は明確にされていない。

＜解　説＞

1）標準予防策

①WHO 医療における手指衛生のガイドラインは、以下の 5 つのタイミングで手指衛生を行うよう推奨している[1]。（1）患者に触れる前、（2）清潔/無菌操作の前、（3）血液/体液に触れた後、（4）患者に触れた後、（5）患者周辺の環境に触れた後（図）

これらのタイミングで手指衛生が実施できるよう、病室の出入り口のみならずベッド周囲などにもアルコール擦式手指消毒剤を設置するか、医療従事者がアルコール擦式手指消毒剤を携行することが必要である。

②標準予防策における PPE は、すべての湿性生体物質（血液、体液、分泌物、排泄物）による汚染から防護する目的で、手袋、ガウン、マスク、ゴーグル、フェイスシールドなどを用いる。

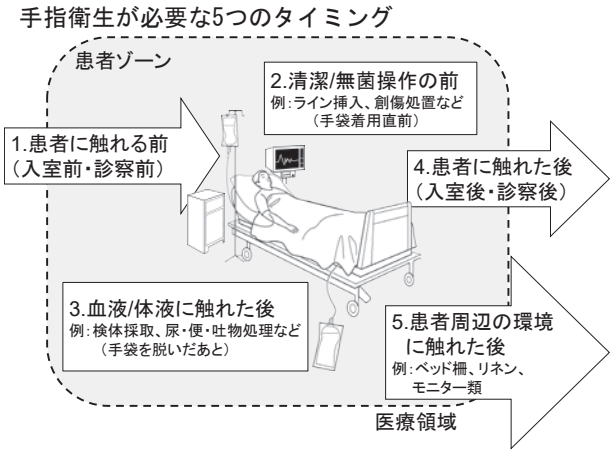

図　日本環境感染学会教育ツール Ver.3　04. 手指衛生より引用

2）接触予防策

①接触予防策は、多剤耐性グラム陰性菌が検出されている患者や患者が使用した器具、患者周囲の環境表面への接触から、菌が他の患者や環境へ伝播することを防ぐことを目的とする。

そのため、湿性生体物質への接触の有無にかかわらず、患者や周囲の環境表面に接触するときには常に手袋、ガウン（またはビニールエプロン）を装着する必要がある。PPE は、入室時に装着し、退室前に廃棄できるよう物品や着脱する場所を整備する。

MDRA が検出されている患者に使用したガウン、手袋の汚染状況を調査した報告では、38.7％のガウンと手袋の両方またはどちらかが MDRA に汚染されていた[2]。さらに手袋を外した手指は 4.5％が汚染されていたと報告されている。

すなわち、肉眼的汚染がなくても PPE は使用後速やかに外し、外した後は手指衛生を行うことが重要である。

②すべての医療従事者（清掃やリネン交換の担当者など病室に出入りする職員を含む）が、多剤耐性グラム陰性菌に対し接触予防策を実施している患者であることが認識できるシステムが必要である。病室出入り口への表示、電子カルテへの表示などから情報が共有され多職種で感染対策が継続できるようにする。

③CDC ガイドライン「医療環境における多剤耐性菌の管理 2006 年」は、長期療養型施設、外来、在宅においては多剤耐性菌に対しても標準予防策を適用し、湿性生体物質に接触する場合には手袋とガウンの使用を徹底することを推奨している[3]。

④長期療養型施設では、多剤耐性グラム陰性菌を保菌している患者に咳や痰、褥瘡感染、下痢など周囲に耐性菌を広げやすい状態が発生した場合は接触予防策を行う[4]。

3）個室管理

①臨床的に重要な多剤耐性グラム陰性菌が検出されている患者は優先的に個室管理とすることが望ましい。特に気道分泌物や創からの浸出液が多いなど周囲環境を汚染するリスクが高い状態の場合は、最優先で個室管理を検討する。

②個室の空きがない、あるいは不足しているために個室管理ができないときは、同じ多剤耐性グラム陰性菌患者を同室にコホートする（集める）。尚、同じ多剤耐性グラム陰性菌をコホートできない場合は、耐性菌を獲得する危険性が低い、かつ耐性菌による感染症を発症した場合の危険性も低い、かつ滞在期間が短い患者を同室にする方策もある[3]。感染制御部門と関連部署にて十分な検討を行い決定する必要がある。

③長期療養型施設においても接触予防策を適用する場合は個室管理が望ましい。多床室では、糖尿病、慢性呼吸器疾患など易感染の入所者との同室を避けるようにする[4]。

④アウトブレイクが発生し終息しないときは、個室管理・コホート管理に加えて、当該患者を担当する職員を専任とし、他の患者の診療や看護には従事しないようにする[3,5]。

4）接触予防策の解除

①多剤耐性グラム陰性菌に対する接触予防策を行う期間に関する明確な基準はない。接触予防策は解除しない、あるいは複数回の培養検査で陰性が確認されたら解除する、など各施設で対応方法を決めるしかなく、施設の状況（個室の数、職員数など）と患者の状況（抗菌薬の使用状況、排菌の状態、受けているケアや処置は周囲に耐性菌が伝播しやすい状況か、など）に応じて判断する。

②CDC ガイドライン「医療環境における多剤耐性菌の管理 2006 年」では、患者に浸出液の多い開放創や多量の気道分泌物がなく数週間以内に抗菌薬投与を受けていない場合、1〜2 週間の間に実施された培養検査が 3 回以上連続して陰性であれば接触予防策を解除することは許容されるのではないかと述べている[3]。

③接触予防策を解除する場合は、標準予防策を徹底するとともに、患者の状態の変化（免疫力の低下や抗菌薬投与など）に伴い再度耐性菌が検出される可能性について職員間で情報共有をしておく。

＜引用文献＞

[1] WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care, 2009: http://apps.who.int/iris/bistrema/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf

[2] Morgan DJ, et al: Frequent Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Contamination of Gloves, Gowns, and Hands of Heaithcare Workers. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31 (7): 716-21.

[3] Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf

[4] 平成 24 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金（老人保健健康増進等事業分）介護背質の重度化に対応したケアのあり方に関する研究事業検討委員会. 高齢者介護施設における感染対策マニュアル. 平成 25 年 3 月：http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/osirase/tp0628-1/dl/130313-01.pdf

[5] APIC. Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings: http://www.apic.org/resource_/eliminationguideform/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/file/apic-ab-guide.pdf

[6] Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Setting. MMWR 2002: http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5116.pdf

[7] Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, 2007: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Isolation2007.pdf

［8］ Guidance for the Selection and Use of Personal Protective Equipment (PPE) in Healthcare Settings: https://www.cdc.gov/HAI/pdfs/ppe/PPEslides6-29-04.pdf
［9］ 橋本丈代，操　華子：多剤耐性菌対策ガイドラインで推奨される接触予防策と患者周辺環境対策遵守の実態．環境感染誌 2013; 28（6）: 325-33.

5　環境管理のポイント

＜Executive Summary＞

1）ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と腸内細菌科細菌は、一般に湿潤環境を好むが、乾燥表面にも長時間生存可能であるとする報告がある。
2）患者エリアの日常清掃では、多剤耐性菌の存在の有無にかかわらず、湿潤環境および乾燥表面すべてにおいて、洗剤または消毒薬を用いた清拭清掃を実施することを推奨する。さらに、CRE 検出患者が使用するトイレには注意が必要である。
　また、蓄尿は多剤耐性グラム陰性桿菌の伝播のリスクとなる。
3）高頻度接触箇所（ベッドの手すり、電灯のスイッチ、病室内テーブル、ベッドサイド洗面台、ドアノブ、手が触れる医療器具類）は日常的に適切な消毒薬を用いて清掃する。日々の適切な環境清掃が多剤耐性菌対策にもつながる。

＜解　説＞

1）

①ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と腸内細菌科細菌の多剤耐性化は重要な医療関連感染の対象菌として注目されている。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌は湿潤環境に生息する菌であるが、乾燥した環境表面でも *Acinetobacter* spp. は 5 か月、*Pseudomonas aeruginosa* は 16 か月生存するとの報告がある[1]。
　また、カルバペネム耐性 *Acinetobacter baumannii* を呼吸器や直腸に保菌している患者の周囲環境（ベットレール、テーブル、輸液ポンプ、人工呼吸器など）から遺伝子タイプの一致した同菌が検出された[2]。

②国際的に警戒されているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）も湿潤環境を好み、OXA-48 産生型 *Klebsiella pneumoniae* 検出患者の病室の手洗いシンクから遺伝子タイプの一致した菌株が分離されたことから[3]、手洗いシンクは CRE のリザーバーになると報告されている[4]。一方、腸内細菌科細菌も乾燥表面に *Escherichia coli* は 16 か月、*Klebsiella* spp. も 30 か月と長期間に生存するとの報告があり[1]、CRE 検出患者のベッド周囲環境（枕、シーツ、輸液ポンプ、床頭台など）の乾燥した表面からも CRE が検出されている[5]。

2）

①患者エリアの日常清掃では、多剤耐性菌の存在の有無にかかわらず、湿潤環境および乾燥表面すべてにおいて、洗剤または消毒薬を用いた清拭清掃が推奨されている[6]。

②多剤耐性菌（多剤耐性グラム陰性桿菌や CRE 含む）を保菌または感染症を発症している患者のベッド周囲では、接触感染対策を実施する。環境清掃は適切な消毒薬（P. 20 器材、環境、生体消毒薬の実際参照）を用いるが、清掃を委託業者に依頼している場合、使用する消毒薬を指示し清掃実施状況を管理する。清掃実施状況を管理する場合、清掃作業員への基本的な感染制御行動を指導する他に、接触感染対策を実施している病室とそれ以外の病室の清掃を連続して行わないようにするなどの技術的指導をサポートする必要がある。委託範囲以外は医療従事者（看護師、看護助手など）が適切に実施する。

③CRE 保菌または感染症発症患者の使用トイレ、特に CRE 検出患者の排泄物管理は重要で、患者使用トイレの個別化や適切な方法での清掃や消毒（次亜塩素酸ナトリウム）を徹底する必要がある。

④蓄尿はたとえ自動尿量測定機であっても感染伝播のリスクとなり[8, 9]、蓄尿を必要最低限に減らした結果、多剤耐性緑膿菌の検出を約 74％削減できたとする報告がある[9]。蓄尿は極力廃止ないしは削減すべきである。但し、それを実行するためには ICT が中心となり該当する診療科に理解と協力を得ることが重要である。また、蓄尿に関する一定のルール（届出制）を導入し功を奏した例もある[9]。

⑤日常清掃では、多剤耐性菌の保菌者が存在することを前提に実施する。
　手が触れる箇所は消毒薬を使用する。廊下の手すり、ドアノブ、電気のスイッチなどの公共のエリアは委託業者が実施する場合、低水準消毒薬またはアルコールで清掃・消毒するよう指示する。市販の消毒薬含浸クロスは便利で

ある。

⑥シンクや排水口のような湿潤環境の管理は重要である。シンクは常に湿潤しており、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と腸内細菌科細菌が繁殖しやすい箇所であるにもかかわらず、患者や医療従事者のエリアに近接しており、ハイリスクである[3, 4]。

対応策は乾燥させることに尽きるが、その状態を維持するのは不可能なので、清掃ルール（例：シンクの使用を一時的に中止し、シンクの水分をすべてふき取りアルコール消毒をする、など）を決め、湿潤状態を断ち切る対応を考慮する。

3)

①高頻度接触箇所（ベッドの手すり、電灯のスイッチ、病室内テーブル、ベッドサイド洗面台、ドアノブ、手が触れる医療器具類）は、日常的に低水準消毒薬またはアルコールを用いて最低１日１回は清掃・消毒を実施する[10]。

②病室のカーテンは高頻度接触箇所のひとつと言えるが、現状では布製カーテンが一般的で、頻繁に交換することや消毒はできない。現実的な対応策はカーテンを触れた後の手指消毒の徹底である[11]。もちろんカーテンが目に見えて汚れていれば交換し、接触感染対策の必要な患者が使用したカーテンは対策終了後に交換すべきである。

＜参考文献＞

［1］ Kramer A, Schwebke I, Kampf G,. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006; 6: 130.

［2］ Shimose L, Masuda E, Sfeir M, Berbel Caban A, Maria X. Bueno, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Concomitant Contamination of Air and Environmental Surfaces. Infect Control Hosp Epidemiol 2016; 37: 777-81.

［3］ Clarivet B, Grau D, Jumas-Bilak E et al. Persisting transmission of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* due to an environmental reservoir in a university hospital, France, 2012 to 2014. Euro Surveill 2016; 21（17）

［4］ Leitner E, Zarfel G, Luxner J, Herzog K, Pekard-Amenitsch S, Martin H, et al. Contaminated Handwashing Sinks as the Source of a Clonal Outbreak of KPC-2-Producing *Klebsiella oxytoca* on a Hematology Ward. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015; 59 (1): 714-6.

［5］ Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Meitus I, Navon-Venezia S, Carmeli Y. Environmental contamination by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol. 2013; 51 (1): 177-81.

［6］ Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. MMWR 2003; 52 (RR-10).

［7］ Nagao M, Iinuma Y, Igawa J, Saito T, Yamashita K, Kondo T et al. Control of an outbreak of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in a haemato-oncology unit. J Hosp Infec. 2011; 79 (1): 49-53.

［8］ 有瀬和美，西崎紗矢香，森田珠恵，八木佑助，武内世生．自動尿量測定器廃止に向けての取り組み．環境感染誌．2015; 30 (6): 422-7.

［9］ 鈴木正志，奥川　周，内田美保，間平珠美，下澤達雄，石井健　他．病院感染対策を目的とした蓄尿検査オーダーの適正化．環境感染．2013; 28 (3): 173-7.

［10］小林寛伊，吉倉　廣，荒川信親．エビデンスに基づいた感染制御―第１集―基礎編　メヂカルフレンド社　2002; 70-7.

［11］WHO　Guidelines on Hand Hygiene in Health Care 2009

6　器材、環境、生体の消毒の実際

＜Executive Summary＞

1）耐熱・耐水性の器材に対しては、熱（熱水、蒸気）が第一選択消毒法である。
2）環境消毒には、アルコール、次亜塩素酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウムおよび両性界面活性剤などを用いる。
3）手指消毒にはアルコール擦式消毒薬が適している。
4）ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と *Serratia* spp. には消毒薬に抵抗性を示す株が存在する。

＜解　説＞

1）ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌や腸内細菌科細菌は熱水や蒸気で死滅する。日本の熱水消毒の条件は 80℃・10 分間であるが、本条件で器具類、リネン類の消毒が可能である。洗浄、消毒、乾燥が一連の工程となっているウォッシャーディスインフェクタやフラッシャーディスインフェクタなどの使用は、汚染を受けた器材の熱水消毒に極めて有効である[1]。尚、ISO（国際標準化機構）14937：2009 では国際標準の規定を勧めており、器材類の熱水消毒には 80℃・10 分以上またはそれに相当する処理を要求している[2]。

2）ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌や腸内細菌科細菌にはすべての消毒薬が有効である[1-8]。ただし、グルタラールや過酢酸、フタラールなどの高水準消毒薬は、毒性の観点から環境消毒には適さない。汚染を受けた環境表面の消毒には、中水準消毒薬であるアルコール、0.01％（100ppm）次亜塩素酸ナトリウム、低水準消毒薬である 0.2% 塩化ベンザルコニウム、0.2％塩化ベンゼトニウム、および 0.2％両性界面活性剤にて清拭する。アルコールは揮発性があり引火性があるため床などの広範囲には用いない。またプラスチックへの使用による材質の劣化が生じることがある。次亜塩素酸ナトリウムは金属器具には適さない。低水準消毒薬では繊維などの吸着で濃度の低下がみられる場合があること、一部のグラム陰性桿菌で抵抗性を示す場合があることに留意する。また、低水準消毒薬の長期間にわたる分割使用や継ぎ足し使用による細菌汚染に留意する。

3）ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌や腸内細菌科細菌の汚染を受けた手指には、アルコール擦式消毒薬が速やかな消毒効果を示す。いずれの消毒薬を用いる場合も、最大限消毒薬の効果を発揮するためには手指衛生を行うタイミングと洗浄方法、適切な消毒薬の量、有機物汚染を取り除いた後に使用するなどの使用法が重要である[9]。

4）*Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter baumannii* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と、腸内細菌科細菌は除染方法や消毒剤感受性において多くの類似点を有しているが、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と *Serratia* spp. には消毒薬に抵抗性を示す株が存在する[10, 11]。

＜参考文献＞

[1] Rutala WA, Weber DJ. Disinfection, sterilization, and antisepsis: An overview. Am J Infect Control 2016; 44 (5 supple): e1-6
[2] ISO 14937: 2009. Sterilization of health care products —General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices. (http://www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=44954)
[3] Wang CY, Wu HD, Lee LN, Chang HT, Hsu YL, Yu CJ, et al. Pasteurization is effective against multidrug-resistant bacteria. Am J Infect Control 2006; 34: 320-2.
[4] Koshiro A, Oie S. Bactericidal activity of ethanol against glucose nonfermentative Gram-negative bacilli. Microbios. 1984; 40: 33-40.
[5] Martró E, Hernández A, Ariza J, Domínguez MA, Matas L, Argerich MJ, et al. Assessment of *Acinetobacter baumannii* susceptibility to antiseptics and disinfectants. J Hosp Infect 2003; 55: 39-46.
[6] Wang CY, Wu HD, Lee LN, Chang HT, Hsu YL, Yu CJ, et al. Pasteurization is effective against multidrug-resistant bacteria. Am J Infect Control 2006; 34: 320-2.
[7] Dettenkofer M, Wenzler S, Amthor S, Antes G, Motschall E, Daschner FD. Does disinfection of environmental surfaces influence nosocomial infection rates? A systematic review. Am J Infect Control 2004; 32: 84-9.

[8] Cozad A, Jones RD. Disinfection and the prevention of infectious disease. Am J Infect Control 2003; 31: 243-54.
[9] WHO. Guidelines on hand hygiene in health care 2009
(http://www.who.int/gpsc/5may/tools/who_guidelines-handhygiene_summary.pdf)
[10] Frank MJ, Schaffner W. Contaminated aqueous benzalkonium chloride. An unnecessary hospital infection hazard. JAMA. 1976; 236: 2418-9.
[11] Oie S, Kamiya A. Microbial contamination of antiseptic-soaked cotton balls. Biol Pharm Bull. 1997; 20: 667-9.

7　抗菌薬の適正使用の推進

＜Executive Summary＞

1）抗菌薬投与前には、必ず感染臓器または感染臓器に由来する検体、および血液の培養検体の提出を徹底すること。
2）経験的治療（empiric therapy）における抗菌薬の選択は、各施設で分離される原因菌の抗菌薬感受性（antibiogram）を反映させたものが望ましい。自施設の抗菌薬使用ガイドラインを作成する場合は、広く用いられているガイドラインを参考に、自施設の antibiogram を加味することが望ましい。
3）原因菌が判明したときには、原因菌別治療（definitive therapy）として、抗菌スペクトラムがより狭い抗菌薬へ変更（de-escalation）することを奨励する。
4）抗菌薬は、臓器移行性と腎機能などを考慮し、適切な用量と回数を投与する。
5）治療中の血中モニタリングが必要な薬剤は、適切な血中濃度を維持するよう使用量を調整する。
6）感染症診療の助言を行うことができる医師や医療機関との連携を確保する。
7）広域スペクトラムを有する抗菌薬（カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬）の処方を監視しフィードバックしながら処方の偏りを少なくするよう配慮する。
8）外科的適応の可能性がある感染症においては、適切な時期に外科医と連携することが望ましい。
9）風邪症候群のほとんどはウイルスが原因であり、安易な抗菌薬処方は控える。
10）抗菌薬適正使用および多剤耐性菌問題に対しては、医療界のみならず農林畜水産分野との連携した対応が必要である。

＜解　説＞

1）感染症診療の原則は、原因菌を推定・同定し、適切な抗菌薬選択を行うことである。従って、いかなるときでも原因菌同定の努力は惜しんではならない。外部委託や受付時間制限のために時間外に検体提出ができない場合には、血液培養用のインキュベーターや、検体保存用の専用冷蔵庫を設置するなどして、直近の診療日に検査が開始できるように院内の検査体制を整えておく必要がある。血液培養については、汚染菌と原因菌を鑑別し、不要な抗菌薬投与を減らすためにも、標準的には 2 セット 4 本を提出することが望ましい。

2）経験的治療の推奨薬の選択には、施設ごとに異なる抗菌薬感受性を加味して、MIC_{90} 値がブレイクポイントより小さいものを採用するべきである[1]。こうすることで抗菌薬治療の成績が改善し、処方医の信頼が集まれば、結果として各施設のデータをもとに作成された抗菌薬使用ガイドラインの遵守率が高くなる[2]。

3）抗菌薬適正使用の原則は、常在細菌叢の乱れを最小限に抑えるために、可能な限り原因菌のみを標的とした狭域スペクトラムの抗菌薬を選択することである[3]。従って原因菌が判明すれば、スペクトラムを広域から狭域へ絞るために、抗菌薬の再選択が必要になる。

4）原因菌の感受性結果をもとに、MIC が最小の抗菌薬を選択しても、臓器移行性が乏しければ、結果として治療期間が長期化したり、治療効果が不十分になる可能性がある。これらはいずれも耐性菌選択の機会を促進する因子となるため、注意を要する。また薬物動態と薬力学（いわゆる、PK-PD）を考慮して、適切な用量と間隔で投与しなければならない[4]。

5）アミノグリコシド系薬のように、有害な副作用として臓器障害を合併する恐れがあるときには、治療期間を完遂するためにも適切な血中濃度を維持する必要がある[5]。また最大限の臨床効果を得るために、適切な用量を処方する必要がある。

6）感染症診療に不慣れな医師が、マニュアルの想定外の感染症や複雑な病態によって適切な感染症診療が行いにくい場合に備え、院内か近隣の医療施設の医師に助言を求めることが可能な連携を結んでおくべきである[6]。

7）抗菌薬による選択圧が偏ることで、耐性菌選択の機会が増加すると考えられている[7-9]。従って、様々な作用機序をもつ抗菌薬を偏りなく使用することが望ましい。

8）膿瘍形成や異物周囲のバイオフィルム形成などによって抗菌薬の効果が十分得られない場合、また、消化管の穿孔などによって感染源をコントロールできない場合は抗菌薬のみによる内科的治療には限界がある場合がある。外科的な感染症の可能性がある場合は期を逸せずドレナージなどの外科的治療の適応の有無やその時期について外科医と連絡をとりながら、外科的治療の侵襲、患者の状態などを考慮して治療を進める必要がある[10]。

9）外来診療で最も多く扱う感染症は、いわゆる「風邪」である。我が国では風邪に抗菌薬を処方される場合が少なくなく、患者も抗菌薬を希望することが多い。しかし、風邪症候群の大部分はウイルスが原因であり、ウイルスには抗菌薬は無効である。ウイルス感染で弱った上気道粘膜バリアからの細菌の侵入による二次感染を防止する目的で抗菌薬を処方するという主張もあるが、その効果は疑問であり[11]、むしろ耐性菌の増加を助長すると考えられる。風邪症候群に対する安易な抗菌薬処方は控えるべきである。細菌の薬剤耐性獲得防止の観点からも、抗菌薬の適応のない病態に抗菌薬処方を原則として行わないことについて、医師のみならず患者の理解も深める必要がある。

10）多剤耐性菌問題は世界的な課題であり、また、医療界のみならず、農林畜水産分野の問題でもある。抗菌薬消費量のうち、ヒトに使用されるのは全体の半分～3分の1程度であり、残りは畜水産飼料などに使用されている。2016年4月5日に「薬剤耐性対策アクションプラン」が閣僚会議で決定され、医療・農林畜水産各分野を含んだ対応と2020年までに達成すべき各種耐性菌の耐性率と抗菌薬使用量に関する目標が示された[12]。

＜参考文献＞

［1］ Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al: Burns JM, Dominick D, Lim M. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998; 280: 1233-7.
［2］ Lagerløv P, Loeb M, Andrew M, Hjortdahl P: Improving doctors' prescribing behaviour through reflection on guidelines and prescription feedback: a randomized controlled study. Qual Health Care 2000; 9: 159-65.
［3］ Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control 2007; 35 (10 Suppl 2): S165-93.
［4］ Pinder M, Bellomo R, Lipman J: Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. Anaesth Intensive Care 2002; 30: 134-44.
［5］ Ried LD, Horn JR, McKenna DA: Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis. Ther Drug Monit 1990; 12: 72-8.
［6］ 浦上宗治，青木洋介：Antibiotic stewardship program（ASP）の現状と方向性．感染症　2016; 46: 7784.
［7］ Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR: Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance, Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 12106-11.
［8］ Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M: Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals, Proc Natl Acad Sci 2004; 101: 13285-90.
［9］ Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A: Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1197-204.
［10］ Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al: Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis, N Engl J Med 2012; 366: 2466-73.
［11］ Arroll B, Kenealy T: Antibiotics for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD000247.
［12］ 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン　2016-2020: http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf（2016年8月31日現在）

8 アウトブレイク時の対応

＜Executive Summary＞

1）検査室と感染対策部門が日常的に連携し、耐性菌に関する検出基準・検出方法・検出情報などを共有する。
2）多剤耐性グラム陰性菌に関しては、保菌も含めて 1 名でも分離されたらアウトブレイクを疑う。
3）多剤耐性グラム陰性菌が分離された際の初動対応として、患者の治療と他患者への伝播防止、および周辺患者の保菌スクリーニング、過去の耐性菌の見落としの確認を同時に実施する。
4）スクリーニングなどで複数の患者から同様の薬剤耐性パターンの菌株が分離されたとき（集簇事例）には、臨床情報と分離株の遺伝的な関連性などを検討し、アウトブレイクの真偽を検討する。
5）多剤耐性菌のアウトブレイク時には、積極的保菌調査、手指衛生の徹底、環境管理の強化を含む厳重な接触感染対策が必要である。
6）アウトブレイクの基準を満たしていなくても、なるべく早めに行政への連絡の要否について検討する。必要に応じて地域連携を活用してアウトブレイクの終息に向けた支援を仰ぐ。
7）多剤耐性菌分離が一定期間ないことなどを基準とした終息確認と、再発防止策について検討する。

＜解　説＞

1）臨床検体からの病原体の分離・同定は、まず検査室で把握される情報である。多剤耐性グラム陰性菌の検出は、患者の治療上も重要な情報であるが、感染対策上も重要であり、その情報が主治医だけでなく ICT メンバーにも伝達される必要がある。2010 年 9 月の大学病院での MDRA の集団発生事例の問題点の一つとして、検査室が把握していた情報が ICT に正しく伝わっていなかった可能性が指摘されており、その点では両者の連携は必須である。病院内で検出を監視し感染対策をとる必要があると判断される薬剤耐性菌の検出基準・検出方法・検出後の報告方法などについて ICT の中で十分に情報共有をしておくことが必要である。警戒すべき微生物などの基準を設けてそれに該当するものが分離された場合に自動的に警告を発する微生物検査結果管理システムなどを構築するのも一つの手段であろう。また、情報を受け取った ICT では、すぐに病棟に赴いて当該患者に必要な感染対策がなされているか、周囲の患者のスクリーニングの要否などを迅速に判断し、アウトブレイクを未然に防止する活動が期待される。

2）厚労省の事業である院内感染対策サーベイランス（JANIS）の検査部門で 2014 年に臨床分離菌が検出された患者総数は 175 万人余りで、そのうち *Acinetobacter* spp. が検出されたのは 23,558 人（1.33%）であった。その中で MDRA は、116 人（0.01%）で検出されており、頻度としてはまれである。MDRP では、JANIS 検査部門で 2014 年に報告された *Pseudomonas aeruginosa* が検出された患者数 114,532 人のうち MDRP が検出された人数は 1,526 人（1.3%）であった。またカルバペネム耐性大腸菌、及び *Klebsiella pneumoniae* では、カルバペネムに対する感受性検査を行った分離株数の 0.1～0.2％を占めるのみである。一般的に対象微生物が期待値以上に分離されたときには集簇事例（clustering cases）と定義し、さらに相互の分離株に関連性がある場合にアウトブレイク（outbreak）と定義されている。すなわち、厚生労働省医政局地域医療計画課長通知（平成 26 年 12 月 19 日発出）にあるように MDRA、MDRP、CRE のような多剤耐性グラム陰性菌に関しては、分離ゼロがベースライン、1 例でも分離されれば非常事態と考えて、アウトブレイクに準じて初動対処を開始すべきである。尚、わが国での厚労省のサーベイランスの報告基準としての MDRP、MDRA の定義は、イミペネム（カルバペネム系薬）の MIC≧16μg/mL、かつアミカシン（アミノグリコシド系薬）の MIC≧32μg/mL、かつシプロフロキサシン（フルオロキノロン系薬）の MIC≧4μg/mL となっているが、たとえ MDRP 分離がゼロの状況下でも、早期にその前段階とも言える 2 剤耐性の *P. aeruginosa* が分離された段階でどの抗菌薬に耐性であるか、対策が必要ないかを監視しておく必要があると考えられる。

3）多剤耐性グラム陰性菌が臨床検体から分離された場合、検査室は直ちに入院病棟、主治医と ICT に連絡する。主治医は、患者が当該菌による感染症を起こしている場合、感受性が保たれている薬剤で治療にあたり、ICT もこれをサポートする。同時に ICT は直ちに病棟に赴き、当該患者から多剤耐性グラム陰性菌が分離されていることを病棟

スタッフなどの患者ケアに従事する人々や清掃業者などに伝える。厳密な接触予防策が必要であることを伝え、実践してもらう。検出患者は可能な限り個室へ収容することが望ましい。接触予防策を講じるのに必要な物品が用意でき適切に配置されるよう、病棟スタッフと協力する[1]。多剤耐性グラム陰性菌が1名の患者から分離された時点で、周囲の他の患者に伝播している可能性は十分あり、またIndex caseが他の隠れた保菌者から二次伝播した症例である可能性もあるので、伝播規模を特定するための積極的保菌調査を行うことが推奨される。多剤耐性グラム陰性菌分離患者と同室であった患者をはじめ、状況に応じて同じリスクを共有する同病棟の患者に対してスクリーニングを行う。採取する検体としてMDRAやMDRPでは、気管内チューブ吸引物または喀痰、カテーテル尿、創部や皮膚が推奨され、CREでは便や直腸スワブを用いる。また、過去において同じような耐性パターンを示す菌の検出が見落とされていないかどうか、過去に遡って調査する必要もある。特にカルバペネムに対するMICが2μg/mL程度のCREについては注意が必要と考えられる。

4）集簇事例が発生しているときには、それぞれの分離株について相互に関連性があるかを多方面のアプローチを交えて総合的に検討する必要がある。具体的には、保菌者同士に接触歴や同室歴などの疫学的関連性があるかを調査し、必要に応じて、DNAフィンガープリンティング法などの分子疫学的手法を用いて分離菌の遺伝的関連性を検討する。CREの場合では耐性因子（カルバペネマーゼ遺伝子）がプラスミドにのって菌種を超えて伝達され、複数菌種が少しずつ異なる薬剤耐性パターンを示して検出される可能性もあることを念頭に置いておく必要がある。いずれにしても集簇事例に対しては、可能な限り早期にこうした調査や必要な感染対策を開始しなければならない。

5）表にCREであるKPC型カルバペネマーゼ産生菌のアウトブレイク対策についての欧米の報告のまとめを示す[2,3]。アウトブレイク時の対策としては、積極的な保菌調査、患者個室管理・コホーティングや手指衛生の厳密な遵守とそのモニタリング、環境管理の強化を含めた厳重な接触感染対策が必要である。多剤耐性菌の場合は、1例検出された時にこうした対策内容を念頭に入れて、アウトブレイクに準じた対策を適切なタイミングで実施して発生の拡大を防止する必要がある。Index caseの同室者やリスクのある患者に対する積極的保菌調査で新たな保菌者が見つかった場合は、感染対策を強化し、保菌調査を繰り返す。水平伝播が続く場合は、面会や新規入院の制限や詳細な疫学調査が必要となる。また、シンクの排水口などに菌が定着しアウトブレイクの源になるような場合は、排水口から排水管に付着したバイオフィルムは簡単に除去することは困難で、排水管自体を交換することも選択肢として考える必要がある[4]。また、MDRAは環境の汚染が強いことから、環境を介する水平伝播も十分に考えられ、感染症・保菌患者が退室した後の部屋を十分に清掃し、使用していた器物を十分消毒したりするterminal cleaningを徹底してから、その部屋に次の患者を入室させることが必要になる。参考までにCPE検出時の感染対策フローチャートを図1に示す[5]。

6）平成26年12月19日に発出された厚生労働省医政局地域医療計画課長通知によると、「（CRE、MDRA、MDRPなどの多剤耐性菌が検出され）医療機関内での院内感染対策を実施したのち、同一医療機関内で同一菌種の細菌又は共通する薬剤耐性遺伝子を含有するプラスミドを有すると考えられる細菌による感染症の発病症例（CRE、MDRA、MDRPなどの多剤耐性菌は保菌者を含む）が多数に上る場合（目安として1事例につき10名以上となった場合）又は当該院内感染対策事案との因果関係が否定できない死亡者が確認された場合には、管轄する保健所に速やかに報告すること。また、このような場合に至らない時点においても、医療機関の判断の下、必要に応じて保健所に報告又は相談することが望ましいこと。」と記載されている[6]。こうした事例では医療機関は、適切な時期に行政に連絡し情報共有できるよう、日頃から保健所などの行政機関と連携することが望ましい。アウトブレイクが大規模であったり複雑なものである場合、対策をとっても多剤耐性菌の検出が続くような場合には、他の施設からの専門家による終息に向けた支援や、疫学調査の指導などが必要なこともある。必要な時にこうした支援が可能になるように、感染対策防止加算に基づいた医療機関相互のネットワークを構築し、日常的な相互協力関係を築いておくことが望まれる。

7）アウトブレイクの終息を確認しなければ、ICTも現場もずっと非日常的な対応を強いられ、他の業務にも支障をきたしかねないので、何らかの基準をもって平常の体制に戻すことを定めておくことが望ましい。アウトブレイクを終息し得た場合でも、再発防止策を講じることが重要である。単発例では再発防止は難しいが、集簇事例に至ったよう

な場合は、その経緯を振り返り、初発例を漏らさないような検出法の検討や、伝播に至った要因（標準・接触予防策の不徹底、器具や患者環境の関与など）に応じた対策を講じる。

	入院時スクリーニング (Active Surveillance)	特定の病棟入室時AS	入院時患者隔離	接触者調査	アウトブレイク中のAS	患者コホーティング	患者個室隔離	スタッフ・コホーティング	Dedicated nursing	消毒薬浴	接触感染対策	手指衛生	病棟閉鎖	病院閉鎖	患者情報 Flagging	環境消毒の強化
Kochar S et al. 2009	O	X	X	X	O	X	X	X	O	X	O	X	O	X	X	O
Munoz-Price LS et al. 2010	O	X	O	X	O	O	O	O	O	O	O	X	X	X	X	O
Munoz-Price LS et al. 2010	X	O	X	X	O	O	O	X	X	O	O	O	X	X	X	O
Gregory CJ et al. 2010	X	O	X	X	O	O	X	X	O	X	O	O	O	X	X	X
Agodi A et al. 2011	O	X	X	X	X	O	O	X	O	X	O	O	O	X	X	O
Borer A et al. 2011	O	O	O	O	O	O	O	X	O	X	O	O	X	X	O	O
Ciobotaro P et al. 2011	O	O	X	X	O	O	O	X	O	X	O	O	X	X	O	O
Cohen MJ et al. 2011	X	O	X	O	O	O	O	O	O	X	O	O	X	X	O	O
Chitnis AS et al. 2012	O	O	X	X	O	O	X	O	O	X	O	O	X	X	O	O
Poulou A et al. 2012	X	X	X	X	X	O	O	O	O	X	O	O	X	X	O	O
Palmore TN et al. 2013	X	O	X	X	O	O	O	O	X	O	O	O	X	X	X	O
Schwaber MJ et al. 2011, 2014	X	X	X	X	X	O	O	O	O	X	O	O	X	X	O	X

KPC型カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌によるアウトブレイク時の対策のまとめ（文献4より）

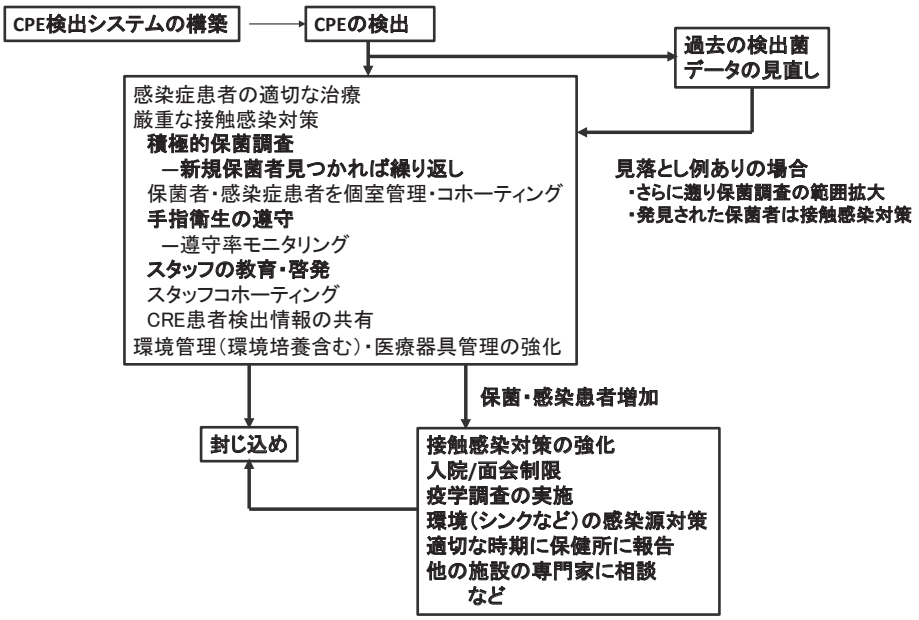

図１　CPE 検出時の感染対策フローチャート（文献 4 より一部改変）

＜参考文献＞

［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 (10 Suppl 2): S165-93.
［2］ Savard P, Carroll KC, Wilson LE, Perl TM. The challenges of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and infection prevention: Protecting patients in the chaos. Infect Control Hosp Infect. 2013; 34: 730-39.
［3］ European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures

to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm: ECDC; 2014.
[4] Vergara-Lopez S, Dominguez MC, Conejo MC, Pascual A, Rodriguez-Bano J. Wastewater drainage system as an occult reservoir in a protracted clonal outbreak due to metallo-β-lactamase-producing *Klebsiella oxytoca*. Clin Microbiol Infect. 2013; 19: E490-8.
[5] 八木哲也　カルバペネム耐性腸内細菌科細菌に対する感染対策　化学療法の領域　2016; 32: 2047-56.
[6] 医療機関における院内感染対策について　厚生労働省医政局地域医療計画課長通知　平成 26 年 12 月 19 日

9　リスク因子と積極的監視培養

＜Executive Summary＞

1）定着している多剤耐性グラム陰性菌の早期発見には、積極的監視培養が有用である。
2）積極的監視培養は、感染症を発症しているかどうかに関わらず、多剤耐性グラム陰性菌の定着リスクが高い患者（および必要に応じて環境）に対して選択的に実施する。
3）過去の疫学的研究に基づいて抽出されたリスク因子は、特定の多剤耐性グラム陰性菌の定着に有意に関連する要因である。リスク評価はリスク因子の有無に加えて各医療施設や地域の疫学的な特徴などを考慮して行う。
4）積極的監視培養の実施は、各部署・医療施設・地域および特定のリスクを有する集団における検出率のベースラインに基づいて決定される。
5）リスクの状況は時間とともに変化するため、定期的に再評価を行う。

＜解　説＞

1）病原性の弱い多剤耐性グラム陰性菌は定着した状態で経過することが多い。一方、日常の診療における細菌培養検査は通常、感染症が疑われる患者に対してのみ実施されるため、感染症を発症しない限り培養検査は実施されない。従って日常診療における細菌培養検査では、多剤耐性グラム陰性菌の定着やそれに起因する伝播の拡大を確認することができない。積極的監視培養は感染症の原因微生物検索とは異なり、定着している多剤耐性グラム陰性菌を検出する目的で、それらを比較的検出しやすい部位から検体を採取して培養検査を行う方法である。この方法は多剤耐性グラム陰性菌を早期に検出し、適切な感染対策を開始するために有効な手段である[1,2]。

2）CRE の積極的監視培養は、各施設や地域の流行状況によるが、流行している国や地域で医療行為を受けた既往や集中治療室への入室歴などを有するハイリスク患者に対して実施を検討する。またアウトブレイクが起こっている場合は、発症者もしくは保菌者と接触歴がある患者に対して、あるいは集中治療室・担癌患者が多い病棟などリスクが高い病棟ではすべての患者に対して実施を検討する。あらかじめ定着が疑われる場合は、積極的監視培養の結果が判明するまで、前もって接触予防策を実施しておくことも検討する。CRE の積極的監視培養のために採取される検体として、便・直腸や直腸周辺部スワブ、場合によっては、皮膚や創部から得られる検体、尿道カテーテルが挿入されている場合にはカテーテル尿などが用いられる[2-4]。*Acinetobacter baumannii* の場合、鼻腔・咽頭・腋窩・鼠径部・直腸・開放創・気管内吸引痰を含む複数の部位から採取した検体を用いて積極的監視培養を実施することが提案されている[2,5]。環境に対する積極的監視培養は、特定の環境や医療器具が伝播の拡大に関与していると疑われる場合や、通常の感染対策で伝播のコントロールができない場合などに実施を検討する[2,4]。

3）定着のリスクが高い患者に対して積極的監視培養を実施することで、潜在的保菌者を検出できる[1]。文献より引用した既知のリスク因子を以下に示す。リスク因子の有無に加え、地域性や各医療施設の特徴などを考慮して総合的なリスク評価を実施する（リスク因子を有するすべての患者に積極的監視培養が推奨されているわけではない）。

	リスク因子
CRE（複数の菌種を含む）[6]	抗菌薬使用歴（カルバペネム系薬、広域セファロスポリン系薬、フルオロキノロン系薬、抗緑膿菌作用を有するペニシリン系薬、メトロニダゾール）、疾患の重症度、創の存在、外科手術歴、最近の移植歴、人工呼吸器・胆道カテーテル・複数の医療デバイスの使用、入院歴、入院期間、集中治療室への入室、院内での転棟など
Pseudomonas aeruginosa[7]	抗菌薬使用歴（カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬、第3世代セファロスポリン系薬など）、基礎疾患（糖尿病、慢性閉塞性肺疾患）、人工呼吸器の使用、入院・集中治療室への入室期間など

Acinetobacter baumannii[8]	抗菌薬使用歴（カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬、第3世代セファロスポリン系薬、アミノグリコシド系薬）、APACHE IIスコア高値、早産、外科手術、人工呼吸器の使用、カテーテル操作、経腸栄養、非経口輸液の汚染、血液製剤の投与、入院期間、流行している病棟への入院、多忙な病棟など

4）各部署・医療施設・地域および特定のリスクを有する集団ごとに、日常における検出率（検出率のベースライン）を算出しておくことで、空間的なハイリスク因子（例えば、外科病棟や集中治療室など）が特定できる。また検出率がベースラインを上回る場合には、アウトブレイクの存在を疑う[9]。

5）各医療施設における対策の成果や周辺の施設・地域における流行状況の変化に伴ってリスクは変化するため、その定期的な見直しを行う[9]。

＜参考文献＞

［1］ Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 362-86.

［2］ Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al: ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl 1): 1-55.

［3］ Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). November 2015 Update. CRE Toolkit: https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf. accessed August 29, 2016.

［4］ Wilson AP, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, et al: Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. J Hosp Infect 2016; 92 (Suppl 1): S1-44.

［5］ Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). Guide to the elimination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in healthcare settings: http://www.apic.org/Resource_/EliminationGuideForm/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/File/APIC-AB-Guide.pdf. accessed August 30, 2016.

［6］ European Centre for Disease Control and Prevention. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE): http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/110913_risk_assessment_resistant_cpe.pdf. accessed August 29, 2016.

［7］ Falagas ME, Kopterides P: Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. J Hosp Infect 2006; 64: 7-15.

［8］ Fournier PE, Richet H: The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis 2006; 42: 692-9.

［9］ Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control 2007; 35 (Suppl 2): S165-93.

一般社団法人 日本環境感染学会

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

2017 年 7 月 25 日発行

一般社団法人 日本環境感染学会
多剤耐性菌感染制御委員会
委員長：栁原克紀
副委員長：飯沼由嗣、菅野みゆき
委員：石井良和、金子幸弘、萱場広之、小佐井康介、
菅原えりさ、八木哲也、山岸由佳、渡邉都貴子

無断転載を禁ず