

[短 報]

長崎県における薬剤耐性菌調査ネットワークの設立と
耐性菌サーベイランス (2006～2009年)

赤松紀彦¹⁾・柳原克紀¹⁾・松田淳一¹⁾・木下和久⁴⁾・城野 智⁵⁾・脇川富美子⁶⁾
 松尾純之⁷⁾・山崎由布子⁸⁾・木村由美子⁹⁾・伊藤有紀¹⁰⁾・福島亜希子¹¹⁾
 山口英人¹²⁾・古谷明子¹³⁾・川内安二¹⁴⁾・川口 亮¹⁵⁾・東 久和¹⁶⁾
 安岡 彰¹⁷⁾・上平 憲^{1,3)}・河野 茂²⁾

¹⁾長崎大学病院検査部

²⁾同第二内科

³⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断部門

⁴⁾長崎市立病院成人病センター検査部

⁵⁾長崎市立市民病院検査部

⁶⁾日本赤十字社長崎原爆病院医療技術部第一検査課

⁷⁾長崎記念病院臨床検査部

⁸⁾聖フランシスコ病院検査科

⁹⁾国立病院機構長崎川棚医療センター臨床検査科

¹⁰⁾国立病院機構長崎医療センター研究検査部研究検査科

¹¹⁾市立大村市民病院臨床検査科

¹²⁾佐世保市立総合病院中央検査科

¹³⁾佐世保共済病院中央臨床検査部

¹⁴⁾長崎労災病院検査科

¹⁵⁾白十字会佐世保中央病院臨床検査技術部

¹⁶⁾北松中央病院検査部

¹⁷⁾長崎大学病院感染制御教育センター

(平成23年6月10日受付, 平成23年12月20日受理)

長崎県内における耐性菌の分離状況を把握し、県内の各施設および各地域における耐性菌の伝播拡散を防止することを目的に、長崎県薬剤耐性菌調査ネットワークを設立した。対象施設は県内14の基幹病院で、2006年から2009年における耐性菌の分離状況について調査した。対象菌種はMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Extended spectrum β -lactamase (ESBL)産生 *Escherichia coli*, levofloxacin (LVFX)耐性 *Escherichia coli*, Metallo- β -lactamase (MBL)産生 *Pseudomonas aeruginosa* および Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP)で、耐性判定はClinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) Document M100-S17, 2007に準じて行った。2006年から2009年のMRSA, MBL産生 *P. aeruginosa* およびMDRPの平均分離率はそれぞれ60.6%, 5.2%, 0.9%で、ほぼ横ばいで推移していた。一方、ESBL産生 *E. coli* は毎年増加しており、分離率は4.4% (2006年) から10.9% (2009年) と顕著に増加していた。LVFX耐性 *E. coli* も20.8% (2006年) から24.9% (2009年) と増加傾向を示した。また、各種耐性菌の分離率は施設によって大きく異なっていた。今回の調査で県内施設における耐性菌の分離状況

著者連絡先：(〒852-8501) 長崎市坂本1-7-1

長崎大学病院検査部

赤松紀彦

TEL & FAX: 095-819-7413

E-mail: akmatsu@nagasaki-u.ac.jp

を把握することができた。また、各施設においてはこれを契機に感染対策を見直すことができ、施設内のみならず地域におけるサーベイランスの重要性が示された。

Key words: Nagasaki prefecture, antibiotic resistant bacteria, surveillance

序 文

薬剤耐性菌の分離状況を把握することは院内感染対策や抗菌薬の適正使用を進めていくうえで重要である。このような背景から、全国の大規模基幹病院を中心に薬剤感受性サーベイランスが盛んに行われている^{1,2)}。しかし、各菌種の抗菌薬に対する感受性は地域や施設間で異なることが報告されており^{2,3)}、地域における耐性菌の分離状況を正確に把握するには、全国的なサーベイランスに加えて、地域におけるサーベイランス⁴⁻⁶⁾も重要である。そこで今回われわれは長崎県内における薬剤耐性菌の分離状況を把握し、県内の各施設および各地域における耐性菌の伝播拡散を防止することを目的に、長崎県薬剤耐性菌調査ネットワークを設立した。本論文では、2006年から2009年の各施設における薬剤耐性菌の分離状況について報告する。

対象と方法

1. 対象施設と薬剤感受性試験

長崎県内の基幹病院を中心に、長崎大学病院 (861床)、長崎市立市民病院 (414床)、長崎市立病院成人病センター (176床)、日本赤十字社長崎原爆病院 (360床)、長崎記念病院 (304床)、聖フランシスコ病院 (247床)、国立病院機構長崎医療センター (650床)、国立病院機構長崎川棚医療センター (315床)、市立大村市民病院 (284床)、佐世保市立総合病院 (594床)、佐世保共済病院 (433床)、長崎労災病院 (350床)、白十字会佐世保中央病院 (312床) 北松中央病院 (176床) の全14施設を対象とした。薬剤感受性試験は13施設が微量液体希釈による最小発育阻止濃度(MIC)法で、残り1施設がディスク法であった。また、微量液体希釈法の13施設で使用した測定機器の内訳はMIC2000 (栄研化学) が3施設、WalkAway (SIEMENS) が5施設、VITEK2 (SYSMEX bioMérieux) が2施設、Phoenix (BD) が3施設であった。

2. 対象菌種

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、Extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生 *Escherichia coli*、LVFX 耐性 *Escherichia coli*、Metallo- β -lactamase (MBL) 産生 *Pseudomonas aeruginosa* および Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) を対象とし

た。

3. 判定基準

各種耐性菌の判定は Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) Document M100-S17, 2007 に準じて行った。ただし、MDRP 判定薬剤の amikacin (AMK) は厚生労働省院内感染サーベイランス薬剤耐性菌判定基準で判定した。MRSA は oxacillin (MPIPC) の MIC が $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ (ディスク法 $\leq 10 \text{ mm}$)、LVFX 耐性 *E. coli* は LVFX $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ (ディスク法 $\leq 13 \text{ mm}$)、MDRP は imipenem (IPM) $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ (ディスク法 $\leq 13 \text{ mm}$) かつ ciprofloxacin (CPFX) $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ (ディスク法 $\leq 15 \text{ mm}$) かつ AMK $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ (ディスク法 $\leq 14 \text{ mm}$) を耐性とした。ESBL の確認は CLSI Document M100-S16, 2006 に準じて行った。すなわち、スクリーニングとして cefpodoxime (CPDX) の MIC 値が $8 \mu\text{g/ml}$ 以上かつ ceftazidime (CAZ)、aztreonam (AZT)、cefotaxime (CTX)、ceftriaxone (CTRX) のうち、いずれかの MIC 値が $2 \mu\text{g/ml}$ 以上を対象にクラブラン酸存在下の MIC 値が CAZ および CTX 単独のものと比較して3管以上の改善が認められた場合に ESBL 陽性と判定した。MBL の確認は MBL 阻害剤である sodium mercaptoacetic acid (SMA) あるいは EDTA を用いて行い、CAZ 単独の MIC よりも改善が認められた場合に MBL 陽性と判定した。また、集計は入院、外来の区別をせず、同一患者で同一材料から同一菌が分離された場合には重複しないようにした。

結 果

1. MRSA の分離率と年次推移

2009年において *S. aureus* は14施設で5171株分離され、そのうち3119株(60.3%)がMRSAであった(図1)。施設別分離率はA病院51.3%、B病院53.4%、C病院55.2%、D病院49.2%、E病院74.7%、F病院85.4%、G病院59.1%、H病院63.0%、I病院52.5%、J病院63.2%、K病院48.7%、L病院59.5%、M病院77.0%、N病院56.0%であり、大幅な施設間差が認められた(図2)。また、2006年から2009年の平均分離率は61.0%で、ほぼ横ばいで推移していた(図1)。

2. ESBL 産生 *E. coli* および LVFX 耐性 *E. coli* の分離率と年次推移

2009年において *E. coli* は14施設で3,088株分離さ

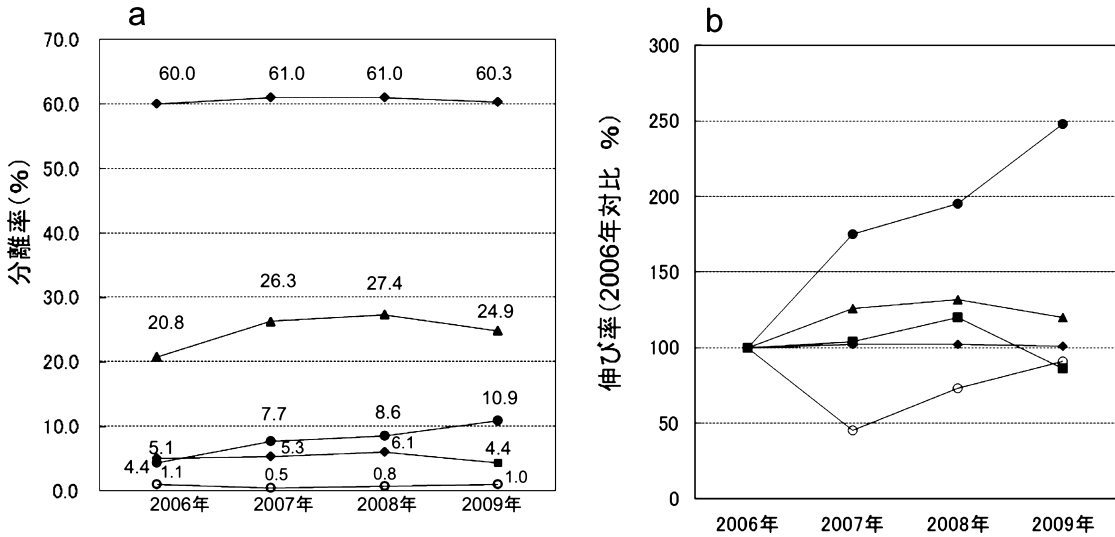


図1. 各種耐性菌における分離率の推移 a: 分離率, b: 伸び率
MRSA: ◆, ESBL産生 *E. coli*: ●, LVFX耐性 *E. coli*: ▲, MBL産生 *P. aeruginosa*: ■, MDRP: ○

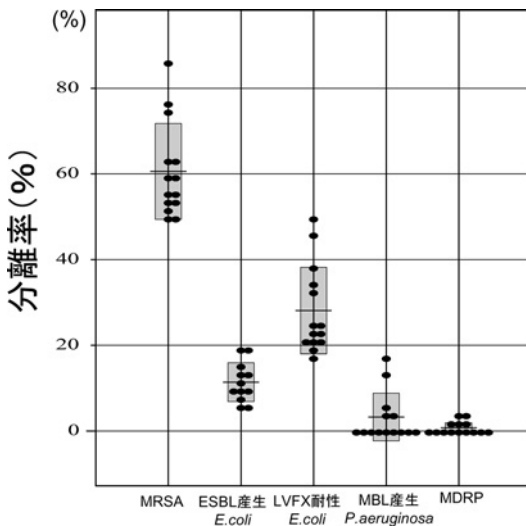


図2. 各種耐性菌における施設別分離率 (2009年)

れ, そのうち305株(10.9%)がESBL産生株であった(図1)。施設別分離率はA病院7.3%, B病院8.3%, C病院9.9%, D病院6.0%, E病院未集計, F病院18.6%, G病院18.8%, H病院12.8%, I病院未集計, J病院13.5%, K病院11.6%, L病院15.5%, M病院8.7%, N病院5.8%であった(図2)。また, 2006年から2009年までの分離率は4.4~10.9%と年々増加しており(図1a), 今回調査した耐性菌の中で最も伸び率が高かった(図1b)。施設別推移では全施設において2009年の分離率は

2006年と比較して増加していた(図3)。2009年におけるLVFX耐性 *E. coli* は14施設で769株(24.9%)分離された(図1)。施設別分離率はA病院16.2%, B病院23.3%, C病院21.3%, D病院22.7%, E病院37.8%, F病院34.0%, G病院49.4%, H病院19.7%, I病院20.3%, J病院25.4%, K病院24.9%, L病院32.8%, M病院20.8%, N病院44.9%であった(図2)。また, 2009年の分離率は前年の27.4%に比べてやや減少したが, 全体的には2006年から2009年において増加傾向を示した(図1)。

3. MBL産生 *P. aeruginosa* および MDRP の分離率と年次推移

2009年において *P. aeruginosa* は14施設で2241株分離され, そのうち98株(4.4%)がMBL産生株であった(図1)。施設別分離率はA病院0%, B病院0%, C病院0.5%, D病院0%, E病院0%, F病院0.6%, G病院0%, H病院4.4%, I病院0%, J病院17.5%, K病院4.9%, L病院13.5%, M病院4.3%, N病院0%であった(図2)。また, 2006年から2009年の平均分離率は5.2%でほぼ横ばいで推移していた(図1)。2009年においてMDRPは23株(1.0%)分離された(図1)。施設別分離率はA病院0%, B病院0%, C病院0.5%, D病院0%, E病院0%, F病院3.2%, G病院0%, H病院2.6%, I病院1.4%, J病院0.9%, K病院0%, L病院0%, M病院2.1%, N病院0%であった(図2)。また, 2006年から2009年の平均分離率は0.9%でほぼ横ばいで推移していた(図1)。

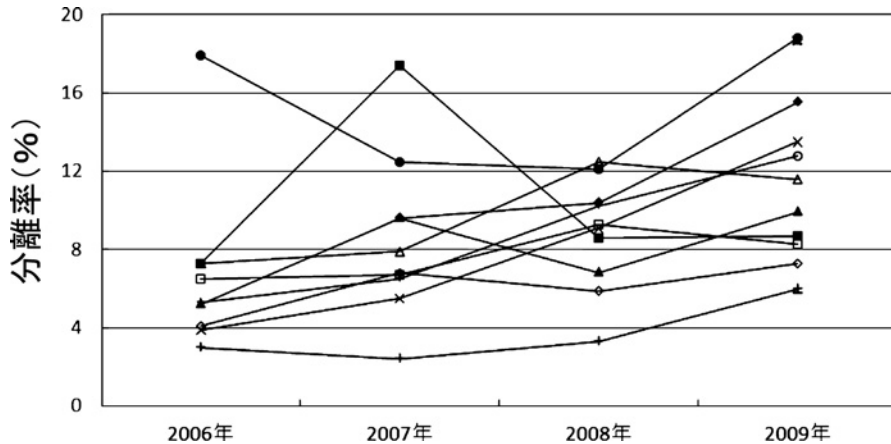


図3. ESBL産生*E. coli*の施設別分離率の推移 (12施設)

A病院：◇，B病院：□，C病院：▲，D病院：+，F病院：*，G病院：●，H病院：○，J病院：×，K病院：△，L病院：◆，M病院：■，N病院：-

考 察

2009年におけるMRSAの分離率は60.3%であったが、なかには85%を超える施設もあった。この原因として各施設における患者背景や診療科の違い、あるいは積極的なアクティブ・サーベイランスの実施などの検査体系の違いが考えられる。

2009年におけるESBL産生*E. coli*の分離率は10.9%であり、2006年から毎年増加している。また、2006年から2009年の4年間における平均分離率は約7.9%であり、同期間における近畿地区で報告⁷⁾されている5.2%に比べて高かった。ESBL産生菌はVREと同様に腸管内に定着していることも多く、このことが病院内拡散の原因となっているとの報告⁸⁾もあることから、今後検査室ではMRSAやVREと同様に糞便中のグラム陰性桿菌においてもアクティブ・サーベイランスを実施していく必要があると考えられている^{6,9)}。いずれにしてもESBL産生*E. coli*の動向には注意が必要と思われる。

2009年におけるLVFX耐性*E. coli*の分離率は24.9%で2007年度および2008年度に比べてやや減少していた。一般的にLVFXを含むフルオロキノロン耐性の機序はDNAジャイレースサブユニットAタンパク質の変異であり、抗菌薬の過剰使用により染色体性に誘導されると考えられている。したがって2009年における減少傾向は、抗菌薬の適正使用の結果であることが示唆される。

2009年におけるMBL産生*P. aeruginosa*の分離率は4.4%であったが、高頻度に分離された施設は限定されており、今後これらの菌株の疫学的解析が必要と思

われる。一方、MDRPの分離率は1.0%であり、MDRPもMBL産生株と同様に分離される施設は限定されていた。MDRPは院内感染原因菌の中で最も警戒しなければならない菌種の一つである。そのため、本ネットワークでは各施設から分離されたMDRPやMBL産生*P. aeruginosa*株を集めて定期的に遺伝子タイピング検査を行い、施設内だけでなく、地域における耐性菌の拡散状況を監視している。

最後に本ネットワークを立ち上げる際、参加施設数に不安があったが、県内各地域から参加の申し込みがあり、幸いにも設立することができた。また、耐性菌データの提出を年1回にすることで、できるだけ各施設の臨床検査技師の負担にならないようにし、集計結果は参加施設に配布して感染対策に役立ててもらっている。さらに、毎年研究会を開催して集計結果を発表すると同時にディスカッションを行っている。今後は参加施設をさらに増やし、耐性菌や微生物検査に関する多くの情報を共有することによって地域における感染制御連携の強化、技師の知識および技術の向上に努めていきたい。

文 献

- 1) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 他. 2000. 2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn. J. Antibiotics* 56(5): 341-363.
- 2) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 他. 2000. 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その2 1998年分離グラム陰性菌—. *日本*

- 化学療法学会誌 48(2): 585–609.
- 3) 塩谷譲司, 竹花和美. 2004. 当院分離 MRSA の各種抗菌薬に対する感受性の 5 年間の年次推移. *Jpn. J. Antibiotics* 57(2): 196–203.
 - 4) 岩島 明, 佐藤和弘, 木口俊郎, 他. 2004. 新潟県長岡地区の基幹病院における肺炎球菌, インフルエンザ菌, 緑膿菌の検出状況と抗生物質に対する感受性の検討. *Jpn. J. Antibiotics* 57(1): 105–117.
 - 5) 蜂谷 勤, 久保恵嗣, 柳沢英二. 2004. 長野県下の基幹病院における肺炎球菌, インフルエンザ菌, 緑膿菌の分離状況と各薬剤感受性の検討. *Jpn. J. Antibiotics* 57(2): 157–171.
 - 6) 西尾久明, 末吉範行, 山本 桂, 他. 2009. 滋賀県感染制御ネットワーク事業における耐性菌サーベイランス—基質拡張型 β -ラクタマーゼ産グラム陰性桿菌について—. *環境感染誌* 24(3): 170–176.
 - 7) 中村竜也. 2011. わが国における ESBLs 産生菌の疫学. *感染対策 ICT ジャーナル* 6(1): 16–22.
 - 8) Ben-Ami, R., M. J. Schwaber, S. Navon-Venezia, et al. 2006. Influx of extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin. Infect. Dis.* 42: 925–934.
 - 9) 中村竜也. 2010. 糞便における ESBL 産生菌のアクティブ・サーベイランスの意義. *Systemex Journal Web* 11(3): 1–9.

Establishment of Network and Surveillance of the Antibiotic Resistant Bacteria in Nagasaki Prefecture (2006–2009)

Norihiko Akamatsu,¹⁾ Katsunori Yanagihara,¹⁾ Junichi Matsuda,¹⁾ Kazuhisa Kinoshita,⁴⁾ Satoshi Shirono,⁵⁾
 Fumiko Wakigawa,⁶⁾ Junji Matsuo,⁷⁾ Yufuko Yamasaki,⁸⁾ Yumiko Kimura,⁹⁾ Yuki Itoh,¹⁰⁾
 Akiko Fukushima,¹¹⁾ Hideto Yamaguchi,¹²⁾ Akiko Furutani,¹³⁾ Yasuzi Kawachi,¹⁴⁾
 Ryo Kawaguchi,¹⁵⁾ Hisakazu Higashi,¹⁶⁾ Akira Yasuoka,¹⁷⁾
 Simeru Kamihira,^{1, 3)} Sigeru Kohno²⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

²⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital

³⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁴⁾ Department of Clinical Laboratory, Nagasaki Municipal Medical Center

⁵⁾ Department of Clinical Laboratory, Nagasaki Municipal Hospital

⁶⁾ Department of Clinical Laboratory, The Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital

⁷⁾ Department of Clinical Laboratory, Nagasaki Memorial Hospital

⁸⁾ Department of Clinical Laboratory, St. Francis Hospital

⁹⁾ Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Nagasaki Kawatana Medical Center

¹⁰⁾ Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

¹¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Omura Municipal Hospital

¹²⁾ Department of Clinical Laboratory, Sasebo Municipal General Hospital

¹³⁾ Department of Clinical Laboratory, Sasebo Kyosai Hospital

¹⁴⁾ Department of Clinical Laboratory, Nagasaki Rousai Hospital

¹⁵⁾ Department of Clinical Laboratory, Sasebo Chuo Hospital

¹⁶⁾ Department of Clinical Laboratory, Hokusho Central Hospital

¹⁷⁾ Department of Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital

To understand the rate of the resistant bacteria in Nagasaki prefecture, we have investigated for isolation rate in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*, levofloxacin (LVFX) resistance *Escherichia coli*, Metallo- β -lactamase (MBL) producing *Pseudomonas aeruginosa* and Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) at 14 facilities of Nagasaki prefecture from 2006 to 2009. The determination of resistance was confirmed according to Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) guidelines.

The average isolation rates of MRSA, MBL producing *P. aeruginosa* and MDRP from 2006 to 2009 have remained at the same level by 60.6%, 5.2%, and 0.9%, respectively. On the other hand, ESBL producing *E. coli* increases year by year and the isolation rate has increased from 4.4% (2006) to 10.9% (2009). LVFX resistance *E. coli* also showed the increasing tendency with 24.9% (2009) from 20.8% (2006). Moreover, the isolation rate of antibiotic resistant bacteria was greatly different among 14 facilities. This survey contributed to review the infection control in each facility.