

[総 説]

AMR (薬剤耐性) 対策における臨床微生物検査室の役割

藤本文恵・佐藤智明・龍野桂太・森屋恭爾

東京大学医学部附属病院感染制御部

(平成 29 年 11 月 13 日受付)

近年, 新たな薬剤耐性菌が次々と出現し, 世界的問題となっている。世界保健機関 (WHO) は薬剤耐性 antimicrobial resistance (AMR) を取り上げ, ワンヘルス・アプローチに基づく世界的な取り組みを推進する必要性を国際社会に訴えた。それを受けて我が国では 2016 年に今後 5 年間で実施すべき事項をまとめた「AMR 対策アクションプラン 2016-2020」が発表された。AMR 対策アクションプランを実現するための戦略及び具体的な取組として (1) 普及啓発・教育, (2) 動向調査・監視, (3) 感染予防・管理, (4) 抗微生物剤の適正使用, (5) 研究開発・創薬, (6) 国際協力の 6 項目が設定された。本稿は AMR 対策アクションプランの 6 項目に沿って, 関連分野の専門職等への薬剤耐性に対する知識の教育や研修の推進, 感染症起炎微生物や薬剤耐性菌発生動向を定期的に集計し情報として発信することの推進, 正確な検査体制及び報告体制確立の推進, アンチバイオグラムを活用する抗菌薬適性使用の推進, 新たな薬剤耐性菌検出方法の開発の推進及び世界各国との学術交流の推進など, 臨床微生物検査室の果たす役割について具体例を挙げながら考えてみる。

Key words: AMR 対策, 臨床微生物検査室の役割, 院内感染対策

はじめに

抗微生物薬の歴史は, 1928 年のフレミングによるペニシリンの発見に始まり, それ以降は抗微生物薬の効果により主な死因が感染症から非感染症へと変化した。我が国でも, 世界大戦後からコリスチン, アミカシン, メロペネムなど多くの抗微生物薬が開発され, 抗菌薬治療に貢献してきたが, 1980 年代以降は新たな抗微生物薬の開発は減少の一途をたどっている。一方, 薬剤耐性菌は次々と出現し, 近年では世界的問題となっている。動物分野においても, 薬剤耐性菌が動物の治療効果を減弱させ, さらに畜水産物等を介して人に感染する可能性も危惧されている。このような状況の中でヒト, 動物等の垣根を超えた世界規模での取り組み (ワンヘルス・アプローチ) が必要であるという認識が共有されるようになり, 世界保健機関 (WHO) は 2011 年世界保健デーで薬剤耐性 (AMR) を取り上げ, ワンヘルス・アプローチに基づく世界的な取組

みを推進する必要性を国際社会に訴えた。2015 年 5 月の世界保健総会では, 「AMR に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され, 加盟各国に 2 年以内の自国の行動計画の策定を求めた。我が国においては 2016 年 4 月 5 日に, 今後 5 年間で実施すべき事項をまとめた「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」が発表された。本稿では AMR 対策アクションプランにおける微生物検査室の役割について考えてみる。

薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020 の概要

AMR 対策アクションプランは薬剤耐性に起因する感染症による疾病負荷のない世界の実現を目指し, ①普及啓発・教育, ②動向調査・監視, ③感染予防・管理, ④抗微生物剤の適正使用, ⑤研究開発・創薬, ⑥国際協力の 6 分野に関する目標 (大項目) が設定され, 目標を実現するための戦略 (中項目) 及び戦略を実行するための具体的な取組 (小項目) がそれぞれに設定されている¹⁾。各分野の目標を表 1 に示す。

著者連絡先: (〒113-8655) 東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学医学部附属病院感染制御部
藤本文恵

表1. 薬剤耐性（AMR）対策の6分野と目標

分野	目標
1 普及啓発・教育	国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する
2 動向調査・監視	薬剤耐性及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握する
3 感染予防・管理	適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止する
4 抗微生物剤の適正使用	医療、畜水産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進する
5 研究開発・創薬	薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進する
6 国際協力	国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進する

喀痰

- 採取時期：早朝起床時、抗菌薬投与前が望ましい。
- ・良い喀痰を患者に喀出してもらうための十分な説明を行う。
・口腔内の常在菌の混入を避けるため、歯磨き、うがいをさせる。
・喀痰があまり出ない場合は、ネプライザーを用いて誘発痰を採取する。
- 採取容器：滅菌スクリューカップに採取する。
患者ラベルはフタに貼る。
- 直ちに提出できない場合は4℃にて保存し、24時間以内に提出する。



図1. 検体採取の説明資料例（喀痰）

微生物検査室での取組み

微生物検査室はAMR対策アクションプランの6分野すべてに関わりがあるが、特に動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用、研究開発の4分野で関わりが大きい。6分野それぞれの目標達成のために微生物検査室の果たすべき役割を考え、取組むことが重要である。

1. 普及啓発・教育

戦略の一つに関連分野の専門職等に対する薬剤耐性の知識、理解に関する教育、研修の推進が掲げられている。一方薬剤耐性や感染制御の教育を推進するために感染対策の資格を有する専門家の不足も指摘されている。臨床検査技師（検査技師）の専門資格としては、感染制御認定臨床微生物検査技師（ICMT）があるが、ICMT取得技師は平成29年1月1日現在で619名に留まっている。2017年の日本臨床衛生検査技師会精度管理調査の微生物検査参加施設はフォトサーベイが約1,700施設、塗抹検査が約1,800施設、同定・感受性検査は約1,300施設であった。これは約1,800施設で何らかの微生物検査が実施されていることを意味する。微生物検査を実施している全施設に最低1名の

ICMTを配置するには、ICMTが複数在籍している施設があることも考慮すると、資格取得者が5,000名前後は必要と予想される。検査技師がICMTを取得し、微生物検査の観点から感染対策の教育に参加することが求められている。

2. 動向調査・監視

この分野での微生物検査室の役割は、自施設の感染症起炎微生物や薬剤耐性菌発生動向を定期的に集計し、情報として発信することである。さらに、地域連携を行っている医療施設との耐性菌検出データの情報共有により感染拡大の予兆を適確に検知することも可能となる。また、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）検査部門への参加は、わが国の感染症起因菌や薬剤耐性菌の発生動向を把握するための貴重な情報となる。

3. 感染予防・管理

感染予防・管理を適切に実践することにより薬剤耐性菌の拡散を最小限に抑えることは感染対策において最も重要なことである。感染予防・管理は、微生物検査室の情報から始まると言っても過言ではない。感染対策のスタートは微生物検査結果から始まることを自覚し、正確で迅速な検査結果を報告できる検査体制を構築することが必要である。迅速な原因微生物の決定にはPOCTの導入も有用である。

1) 正確な微生物検査の実施

微生物検査は検査材料の品質が検査結果に大きく影響を与えるため、感染症原因微生物を正確に検出するためには適切な検査材料の採取が必須である。適切な検体採取方法について講習会等を開催することも有効な方法の一つである。当院の講習会で使用している喀痰採取の説明資料を図1に示した。検査室で原因菌を確実に検出するためには、患者情報、検体の性状などから適切な分離培地や培養条件を選択することも重要である。特に常在菌や薬剤感性菌中に混在する少量の薬剤耐性菌を検出するためには、各種選択培地の活用

が有効である (図2)。しかし、全ての検体に選択培地を使用することは理想ではあるがコスト面が問題となる。選択培地の使用は、前回の培養検査で薬剤耐性菌が検出された患者や、特定の病棟、診療科の検体に対して使用するのが現実的である。選択培地の使用は、近年問題となっているプラスミドを介して耐性遺

伝子を他の菌種に伝播する ESBL 産生菌、有効な抗菌薬に限られる多剤耐性緑膿菌 (MDRP) や同様に有効な治療薬が少なく現在世界的に拡大傾向にありカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) など、これらの薬剤耐性菌は院内のみならず市中においても感染の拡大が危惧されており^{2)~4)}、感染症治療および感染対策の両面において見落としのないよう確実に検出できる検査体制を構築することが必要である。

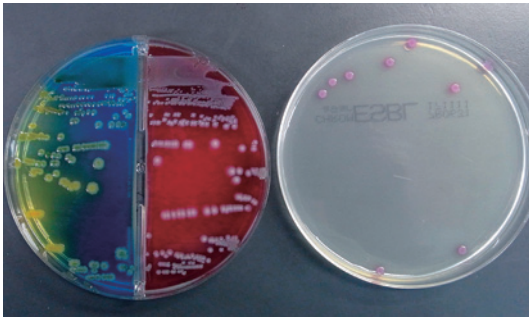


図2. 少数混在の薬剤耐性菌の検出

2) 報告体制の確立

薬剤耐性菌など感染対策上問題となる微生物が検出された場合、迅速に担当医師および ICT メンバーへ報告し情報を共有することが重要である。そのために夜間休日を含めた報告体制を構築しておくことが必要である。当院の薬剤耐性菌検出時の連絡体制を図3に示した。

3) 分離菌の解析 (管理)

薬剤耐性遺伝子をターゲットにする核酸増幅同定検査や、アウトブレイク時に行うゲノム解析等の疫学調

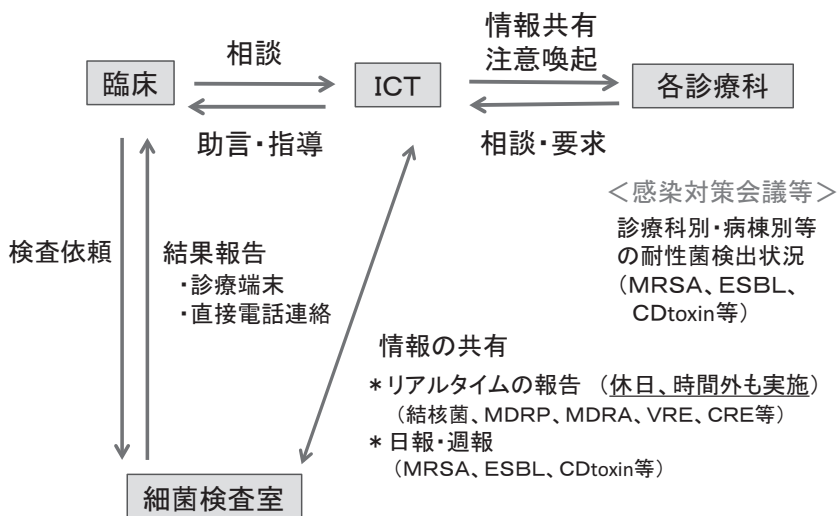


図3. 検査室から検出菌等の報告・監視体制の一例

表2. 集計方法別アンチバイオグラム (感受性率%)

集計方法	AZT	PIPC	IPM	MEPM	CAZ	AMK	LVXX
①同一患者初回データ (外来)	82	95	92	94	93	94	79
②同一患者初回データ (入院)	73	89	78	83	86	94	73
①-②	9	6	15	10	7	0	7
③複数回検出患者初回データ	74	90	78	84	87	94	74
④複数回検出患者最終データ	67	86	72	78	81	93	69
③-④	7	4	6	6	6	1	5

表3. 診療科別アンチバイオグラム (感受性率%)

菌名	診療科	菌株数	ABPC/	ABPC	ABPC/	PIP/	CEZ	CAZ	CTRX	CFPM	CMZ	MEPM	AZT	GM	AMK	FOM	LVFX	RFP	LZD	DAP
			SBT	ABPC	TAZ	TAZ	CEZ	CAZ	CTRX	CFPM	CMZ	MEPM	AZT	GM	AMK	FOM	LVFX			
<i>E. coli</i>	小児科	30	43	0	97	70	80	80	87	100	100	100	83	93	100	90	77			
	内科	154	52	97	81	87	87	88	90	100	99	99	88	90	99	92	66			
<i>K. pneumoniae</i>	小児科	22	0	100	91	91	91	95	95	100	100	100	95	95	100	18	100			
	内科	59	0	98	95	95	95	95	95	100	100	100	95	98	100	17	95			
菌名	診療科	菌株数	MPPC	ABPC	CEZ	IPM/ CS	GM	ABK	EM	CLDM	MINO	VCM	TEIC	GM	LVFX	ST	FOM	RFP	LZD	DAP
<i>S. aureus (MRSA)</i>	小児科	53	0	0	0	0	62	98	28	53	89	100	100	100	42	100	100	91	100	100
	内科	35	0	0	0	0	66	100	21	41	77	100	100	100	26	100	100	100	100	100
<i>S. aureus</i>	小児科	165	100	45	100	100	73	99	59	61	97	100	100	100	92	100	100	100	100	100
	内科	107	100	50	100	100	74	100	68	67	100	100	100	100	82	100	100	99	100	100
<i>S. epidermidis</i>	小児科	12	25	0	25	25	50	-	45	55	92	100	100	100	50	58	83	100	100	100
	内科	45	25	18	24	24	64	-	49	64	100	100	100	98	42	80	100	100	100	100
<i>E. faecalis</i>	小児科	12	-	100	-	100	-	-	-	-	8	100	100	100	92	-	58	100	-	-
	内科	81	-	100	-	100	-	-	-	-	46	100	100	100	90	-	49	100	-	-

査も微生物検査室の役割である。重要な薬剤耐性遺伝子に関する情報収集・分析の推進も薬剤耐性菌拡大を阻止するためには有効な手段である。院内アウトブレイク時のゲノム解析は、薬剤耐性菌の発生・伝搬機序や環境中における薬剤耐性菌の広がりや相互作用等の生態系解明に繋がる。これらの遺伝子検査を実施できる施設は限られるが、地域連携に基づいたネットワークを確立することにより、平時からの情報共有に加え、アウトブレイク時の相互支援ができ、地域全体で薬剤耐性菌対策に取り組むことができる。

4. 抗菌薬の適正使用

薬剤耐性菌の増加は不適切な抗菌薬投与も一因と考えられており、AMR アクションプランでは、抗菌薬適正使用の推進も目標の一つとして取り上げられている。抗菌薬の適正な使用をするためには、治療に有用で正確な薬剤感受性結果が不可欠であり、抗菌薬適正使用の推進には薬剤部同様に微生物検査室の役割も大きい。同定検査は質量分析器の導入により従来と比較して1日早く報告することが可能となった。しかし、薬剤感受性検査は報告されるまでに時間を要するのが現状である。薬剤感受性結果が判明する前に抗菌薬を選択する場合はアンチバイオグラムが参考となる。アンチバイオグラムは施設ごとに異なるため、自施設のアンチバイオグラムを定期的に作成することが必要である。アンチバイオグラムは集計方法により感受性率が異なるため同一の集計方法で集計しなければ感受性率の推移を把握することはできない。また、他施設との比較をする場合も同一の集計方法で集計されたアンチバイオグラムでなければ比較することはできない。同じ母集団を異なる集計方法で集計した場合のアンチバイオグラムを表2に示す。このように集計方法によりアンチバイオグラムは異なり、抗菌薬の選択に大きく影響する。各診療科の患者背景や抗菌薬使用状況によってもその特徴に応じてアンチバイオグラムは異なる(表3)。そのため、必要に応じて診療科別、病棟別のアンチバイオグラムの作成も臨床からの要請に応じることが抗菌薬選択に有用な情報となる。また、図4のようにMIC値を分布図で表すことでより詳細な情報となる。図4では抗菌薬A、B、Cのそれぞれの感受性率は77.5%、73.8%、82.1%とほぼ同様の感受性率であるが、抗菌薬AのMIC値の分布が抗菌薬B、Cと比較し、低値であることが分かる。このようなデータを提示することでより適正な抗菌薬の選択が可能となる。薬剤感受性結果は抗菌薬選択に必須であり、微生物検査室では正確な検査結果を迅速に報告すると同時に、検査結果を有用な情報として提供するこ

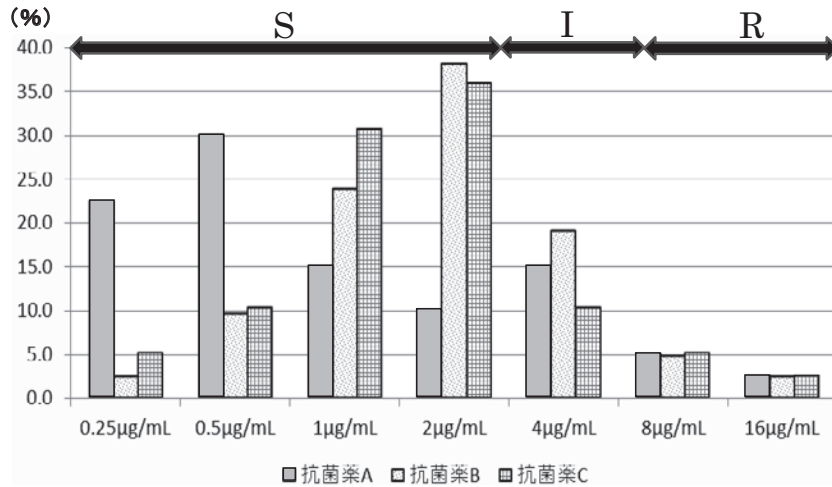


図4. MIC 値別分布

とが重要である。

5. 研究開発・創薬

この分野では薬剤耐性の研究及び薬剤耐性感染症に対する新たな予防・診療・治療法等の研究開発が戦略の一つに挙げられており、微生物検査室には新たな薬剤耐性菌の検出方法の開発が望まれる。新たな装置の開発や遺伝子検査法などは一部の施設や研究機関に委ねるが、現在 CPE などのカルバペネマーゼ産生菌の確認試験の一つとして行われている mofifide Carbapenemase Inactivation Method (mCIM) test のような多くの検査室で簡便に実施できる検査法の発想・開発が一般の微生物検査室の役割である。

6. 国際協力

この分野の取組みに公衆衛生領域における国際協力として“動向調査の強化と合わせた検査室の AMR 検査に関する能力強化の実施”が AMR 対策の国際協力の推進として掲げられている。現在、わが国で受け入れている JICA (Japan International Cooperation Agency) 等の研修において薬剤耐性菌検出に関する知識・技術の指導も受け入れ施設の微生物検査室の役割である。さらにはアジアをはじめとする世界各国の臨床微生物学会との交流を通じて学会レベルで情報交換も有用である。

検査室からのデータを無駄に終わらせないためには
微生物検査はどこの検査室においても同一の結果を報告することが理想である。そのためには、微生物検査法の統一、精度管理法の確立が必要である。また、

情報管理の充実、情報提供の迅速化など、今後の課題も挙げられる。

薬剤耐性菌の感染対策には微生物検査室が果たす役割が必要不可欠であり、日常的監視、感染拡大の防止対策、患者への接触対策、対策効果の評価及び改善、抗菌薬の適正使用の推進などが検査室の役割として今後も求められる。

微生物検査室は、薬剤耐性を自らの問題と認識し、院内の感染制御組織化の確立と地域連携ネットワークに積極的に参加し、地域全体で薬剤耐性菌対策や院内感染対策に積極的に取り組むことが必要である。さらに、薬剤耐性及び医療関連感染症の動向調査・監視及び抗微生物薬の適性使用においても極めて重要役割を担っている。検査結果という情報を臨床に反映するためには医師、薬剤師、看護師など他職種と密接に連携し、有効な検査データ・情報の提供により、感染症診断・治療、感染対策に貢献することができる。

文 献

- 1) AMR (薬剤耐性) アクションプラン 2016-2020 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-1090000-0-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 2) Ishii, Y, A Ohno, H Taguchi, et al. 1995. Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2269-2275.
- 3) 松本哲哉. 2011. 多剤耐性菌の細菌学と臨床対応

多剤耐性緑膿菌, 多剤耐性アシネトバクター, NDM-1 産生菌を中心に(解説). 日本内科学会雑誌 100: 3072-3078.

4) Nordmann, P, L Dortet, L Poirel. 2012. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med 18: 263-272.

The role of Microbiology laboratory in AMR action plan

Fumie Fujimoto, Tomoaki Sato, Keita Tatsuno, Kyoji Moriya
Department of Infection Control and Prevention, The University of Tokyo Hospital

The threat by new antimicrobial resistant bacteria began to rise and it is a growing problem worldwide. The World Health Organization (WHO) called upon the international community to devote global efforts under the One Health approach, which addresses both human and animal health together. This National Action Plan on Antimicrobial Resistance developed presents priorities to be implemented over the next five years (2016-2020) to promote antimicrobial resistance measures in Japan. In its aim of promoting countermeasures on antimicrobial resistance (AMR), this National Action Plan is structured around goals in the following six areas: (1) Public Awareness and Education, (2) Surveillance and Monitoring, (3) Infection Prevention and Control, (4) Appropriate Use of Antimicrobials, (5) Research and Development, and (6) International Cooperation. We promote education and training on knowledge on drug resistance to professionals in related fields, periodically tabulate trends of infectious disease-causing microorganisms or drug-resistant bacteria, transmit the information, establish accurate inspection system and reporting system, use of antimicrobial drugs that utilize antibiogram in a proper manner, develop of new detection method of drug resistant bacteria, and promote academic exchange with countries all over the world. In this work, we will consider the role played by Microbiology laboratory in the 6 areas of AMR countermeasure action plan.