

[原 著]

北陸地区における薬剤耐性グラム陰性桿菌の動向調査

坂上有貴子^{1) 23)}・片山雪絵^{2) 23)}・加藤 稔^{3) 23)}・金谷和美^{4) 23)}・小路聡美^{5) 23)}・辻田由加利^{6) 23)}
中河竜也^{7) 23)}・中野晃子^{8) 23)}・中野悦子^{9) 23)}・中村政雄^{10) 23)}・中室智恵美^{11) 23)}・新川晶子^{12) 23)}
西尾史朗^{13) 23)}・野原麻香^{14) 23)}・藤田郁夫^{15) 23)}・舩岡久美子^{16) 23)}・松村隆弘^{17) 23)}・宮前慎一郎^{18) 23)}
森田絹代^{19) 23)}・谷内忠信^{20) 23)}・山口麻衣子^{21) 23)}・薄田大輔^{3) 22) 23)}・河合泰宏^{3) 22) 23)}・飯沼由嗣^{3) 22) 23)}

- 1) 公立松任石川中央病院医療技術部検査室
- 2) 医療法人社団浅ノ川浅ノ川総合病院検査部
- 3) 独立行政法人国立病院機構七尾病院研究検査科
- 4) 金沢医科大学病院中央臨床検査部
- 5) 金沢医科大学氷見市民病院中央臨床検査部
- 6) 富山県厚生農業協同組合連合会滑川病院臨床検査部
- 7) 富山県厚生農業協同組合連合会高岡病院臨床検査部
- 8) 加賀市医療センター検査室
- 9) 国民健康保険小松市民病院中央検査科
- 10) 富山市民病院中央研究検査部
- 11) 公益社団法人石川勤労者医療協会城北病院検査部
- 12) 石川県立中央病院医療技術部検査室
- 13) 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター臨床検査科
- 14) 公立南砺中央病院検査室
- 15) 公立宇出津総合病院中央検査室
- 16) 羽咋郡市広域圏事務組合公立羽咋病院臨床検査科
- 17) 金沢赤十字病院検査部
- 18) 珠洲市総合病院臨床検査科
- 19) 公立能登総合病院臨床検査部
- 20) 市立輪島病院検査部
- 21) 独立行政法人地域医療機能推進機構金沢病院臨床検査科
- 22) 金沢医科大学臨床感染症学
- 23) 北陸耐性菌サーベイランス研究会

(平成 29 年 11 月 15 日受付, 平成 30 年 3 月 5 日受理)

著者連絡先: (〒920-0293) 石川県河北郡内灘町大学 1-1
金沢医科大学臨床感染症学
飯沼由嗣
TEL: 076-218-8452
FAX: 076-218-8453
E-mail: yiinuma@kanazawa-med.ac.jp

北陸地区の extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生腸内細菌科細菌, 薬剤耐性緑膿菌の分離状況を把握するためのサーベイランス調査を 2011 年から 2016 年の 6 年間にかけておこなった。ESBL 産生菌の 2011 年から 2016 年分離率推移は, *Escherichia coli* では 6.5 から 15.7% と著明な増加を示し, *Klebsiella pneumoniae* でも 1.1 から 2.8% と増加傾向を示した。一方, *K. oxytoca* は 1.2~2.9% および *Proteus mirabilis* は 0.5~2.0% で推移しており, 変化は明らかではなかった。*Pseudomonas aeruginosa* の耐性菌分離率の推移はカルバペネム系薬およびキノロン系薬の 2 剤耐性菌は 2.0~4.4% で推移していた。Multi-drug resistant *P. aeruginosa* (MDRP) は 1.4 から 0.2% と年々減少が見られた。2013 年以降カルバペネム系薬の Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) Document M100-S22, 2012 を採用する施設が増加したが, それに伴う耐性菌分離率の上昇は認められなかった。北陸地区における地域サーベイランスによる, 耐性菌の検出動向の把握は, 各施設における感染対策を見直す契機となるだけでなく, 地域包括的な耐性菌の感染制御を行う上で重要であると考えられた。

Key words: 地域サーベイランス, ESBL 産生腸内細菌科細菌, メタロ- β -ラクタマーゼ, 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)

序 文

薬剤耐性菌の増加は感染症診療の大きな脅威の一つとなっている。薬剤耐性菌の分離状況を把握するため, 厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infection Surveillance: JANIS) ほか, 様々な形で全国的な薬剤感受性サーベイランスが行われている。また, 薬剤耐性菌の分布状況は地域や施設間で異なることが報告されており, より正確な状況把握のため地域におけるサーベイランスの重要性が指摘されている^{1)~5)}。そこで我々は北陸地区における薬剤耐性菌の検出と耐性動向を監視し, 耐性菌の伝播拡散防止を目的に 2011 年北陸耐性菌サーベイランス研究会を設立した。今回 2011 年から 2016 年の 6 年間におけるグラム陰性桿菌の薬剤耐性菌の分離状況についての調査をおこなったので報告する。なお本研究は金沢医科大学医学研究倫理審査委員会の承認を得て実施された。

材料と方法

1. 研究期間および対象施設

研究期間は, 2011 年 1 月から 2016 年 12 月とした。対象施設は, 北陸耐性菌サーベイランス研究会の参加施設のうち, 入院施設がある 21 施設 (表 1) とした。このうち, 2012 年から石川県 3 施設, 富山県 4 施設が, 2013 年から石川県 2 施設, 富山県 1 施設が参加しており, 対象施設の地域別内訳では, 能登地区 6 施設, 中央地区 7 施設, 加賀地区 3 施設, 富山地区 5 施設である。2016 年は能登地区 1 施設が不参加となり, 20 施設の参加となった。病床数は, 能登地区 120~

434 床 (200 床未満 4 施設, 200 床以上 2 施設), 中央地区は 243~835 床 (200 床未満 0 施設, 200 床以上 7 施設), 加賀地区 246~344 床 (200 床未満 0 施設, 200 床以上 3 施設), 富山地区 190~613 床 (200 床未満 1 施設, 200 床以上 4 施設) である。

2. 対象菌種および薬剤感受性検査

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* を対象とし, 1 患者, 初回検出 1 株を年毎に集計した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* については extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌の分離率を, *P. aeruginosa* については 2 系統の抗緑膿菌薬耐性および Multi-drug resistant *P. aeruginosa* (MDRP) の分離率および Metallo- β -lactamase (MBL) の産生菌の分離率を調査した。なお, 2 系統の薬剤耐性については, 比較的分離頻度が高いと想定される, カルバペネム系薬 (CRB), キノロン系薬 (FQ) の 2 剤耐性のみを対象とした。薬剤感受性試験は全施設で微量液体希釈法による最小発育阻止濃度 (MIC) 法で判定をおこなっており, 自動測定機器使用が 19 施設, 手法が 2 施設であった (表 2)。

3. 判定基準

ESBL 産生菌の判定は Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) Document (M100-S20) に準拠し行った。スクリーニング基準として, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* については cefpodoxime (CPDX) の MIC 値が 8 μ g/ml 以上または ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX) のうちいずれかの MIC 値が 2 μ g/ml

表1. 参加施設 (21 施設)

能登地区
公立宇出津総合病院**
市立輪島病院
珠洲市総合病院**
独立行政法人国立病院機構七尾病院***
公立能登総合病院
羽咋郡市広域圏事務組合公立羽咋病院
中央地区
石川県立中央病院
医療法人社団浅ノ川浅ノ川総合病院*
金沢医科大学病院
金沢赤十字病院
公益社団法人石川勤労者医療協会城北病院
独立行政法人地域医療機能推進機構金沢病院
独立行政法人国立病院機構金沢医療センター
加賀地区
加賀市医療センター*
公立松任石川中央病院
国民健康保険小松市民病院*
富山地区
公立南砺中央病院**
金沢医科大学氷見市民病院*
富山県厚生農業協同組合連合会高岡病院*
富山県厚生農業協同組合連合会滑川病院*
富山市民病院*

*2012年より参加 **2013年より参加 ***2016年のみ不参加



以上、*P. mirabilis* については CPDX, CAZ, CTX のうちいずれかの MIC 値が $2\mu\text{g/ml}$ 以上を対象とした。確認試験は Double-Disk Synergy Test (DDST) または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 3 管差以上の改善が認められた場合、あるいはクラブラン酸存在下のディスクの阻止円が CAZ および CTX 単独のものと比較し 5

mm 以上拡張した場合 ESBL 産生菌と判定した。*K. oxytoca* においては、染色体性の $\text{K1}\beta$ -ラクタマーゼ産生菌が存在するが、今回の調査では上記の基準を満たした場合は、ESBL 産生菌とし集計を行った⁶⁾。

P. aeruginosa の耐性菌の判定は、各施設で使用している CLSI Document の基準に準拠して実施した。CRB の耐性基準は、2013 年以降は、旧基準 (M100-S21) として imipenem (IPM) または meropenem (MEPM) の MIC 値が $16\mu\text{g/ml}$ 以上、新基準 (M100-S22) として MIC 値が $8\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とし、採用基準を記載して集計を行った。MDRP は JANIS の薬剤耐性菌判定基準に準拠し、CRB の何れかが耐性かつ amikacin (AMK) の MIC 値が $32\mu\text{g/ml}$ 以上かつ FQ の何れかが耐性とした。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 または CRB 単独の阻止円より拡張が認められた場合 MBL 産生陽性と判定した。

結 果

1. ESBL 産生腸内細菌科細菌の検出状況と年次推移

各調査年毎に総分離株数、ESBL 産生菌株数、分離割合を示す (表 3)。すべての調査年において、*E. coli* における ESBL 分離率が最も高く、分離率推移は 6.5~15.7% と年々増加傾向を示した。2016 年において *E. coli* は全施設で 7,084 株分離され、そのうち 1,111 株 (15.7%, 施設毎 9.8~27.6%) が ESBL 産生菌であった。*K. pneumoniae* における ESBL 分離率推移も 1.1~2.8% と増加傾向を示しており、特に 2015 年からは 2% を超えていた。2016 年において 2,411 株分離され、ESBL 産生菌は 68 株で、分離率は 2.8% (施設毎 0~7.3%) であった。*K. oxytoca* は分離率 3% 未満で推移し、増加傾向は見られなかったが、15% を超える高い分離率を示す施設も見られた。2016 年において、757 株分離され、ESBL 産生菌 18 株、分離率は 2.4% (施設毎 0~17.6%) であった。*P. mirabilis* は 2011 年において ESBL 産生菌は 2.0% であったが、2011 年以降は 2% 未満で推移し、増加傾向は見られなかった。2016 年において、438 株分離され、ESBL 産生菌 2 株、分離率は 0.5% (施設毎 0~5.7%) であった。

各菌種毎の ESBL 産生菌の分離施設の割合を図 1 に示す。*E. coli* は 2011 年から 2016 年まですべての施設で分離されていた。*K. pneumoniae* は 60% から 89.5% と増加傾向であった。*K. oxytoca* は最低

表2. 薬剤感受性試験測定方法および使用機器

使用機器	施設数
自動機器	
Walk-Away (BECKMAN COULTER)	10
Walk-Away (BECKMAN COULTER)・BD フェニックス (BD)	1
Walk-Away (BECKMAN COULTER)・MIC2000 (栄研化学)	1
AUTO SCAN (BECKMAN COULTER)	1
VITEK2 (SYSMEX bioMérieux)	4
BD フェニックス (BD)	1
IA20MIC mkII (栄研化学)	1
用手法	
ドライプレート	2

表3. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* の ESBL 産生菌分離数および分離率

菌種	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>			<i>K. oxytoca</i>			<i>P. mirabilis</i>		
	総分離数 (株)	ESBL (株)	分離率 (%) (施設毎 (%))	総分離数 (株)	ESBL (株)	分離率 (%) (施設毎 (%))	総分離数 (株)	ESBL (株)	分離率 (%) (施設毎 (%))	総分離数 (株)	ESBL (株)	分離率 (%) (施設毎 (%))
2011年	3613	235	6.5 (1.7~13.4)	1368	15	1.1 (0~3.6)	344	6	1.7 (0~11.4)	299	6	2.0 (0~8.9)
2012年	5716	614	10.7 (3.2~22.5)	1972	35	1.8 (0~6.2)	465	6	1.2 (0~8.7)	405	7	1.7 (0~7.1)
2013年	6816	751	11.0 (3.3~22.4)	2429	36	1.5 (0~4.2)	666	19	2.9 (0~20.0)	517	4	0.7 (0~5.6)
2014年	6855	901	13.1 (7.1~22.6)	2293	35	1.5 (0~5.3)	594	12	2.0 (0~20.0)	455	8	1.8 (0~12.5)
2015年	7099	1032	14.5 (7.4~31.4)	2255	52	2.3 (0~6.8)	646	14	2.2 (0~15.0)	466	6	1.3 (0~9.1)
2016年	7084	1111	15.7 (9.8~27.6)	2411	68	2.8 (0~7.3)	757	18	2.4 (0~17.6)	438	2	0.5 (0~5.7)

30.0%~最高 55.5% で推移していた。*P. mirabilis* は 2011 年から 2015 年は最低 15.0~最高 25.0% で推移していたが 2016 年は 5.3% と減少した。

2. 地域別 ESBL 産生菌の検出状況と年次推移

地域別の ESBL 産生菌の分離率を図 2 に示す。*E. coli* における ESBL 産生菌分離率推移は能登地区, 中央地区, 加賀地区, 富山地区でそれぞれ 4.3~12.1%, 7.7%~18.0%, 6.8%~12.9%, 8.8~16.3% であり, 2014 年からは全ての地区で 10% を超えていた。分離率は, 加賀地区の 2015 年および中央地区の 2016 年における 18.0% が最も高かった。*K. pneumoniae* における ESBL 産生菌分離率推移は能登地区, 中央地区, 加賀地区, 富山地区でそれぞれ 0.5~2.2%, 1.1~3.9%, 3.6~2.7%, 1.1~1.6% であった。分離頻度は 6 年間で加賀

地区の 2015 年 4.5% が最も高く, 中央地区および加賀地区では比較的高い分離率で推移していた。*K. oxytoca* における ESBL 産生菌分離率推移は能登地区, 中央地区, 加賀地区, 富山地区でそれぞれ 5.8~2.0%, 0.8~2.3%, 0.8~1.4%, 1.0~3.2% であった。分離頻度は 6 年間で能登地区の 2011 年 5.8% が最も高かった。分離率は他の菌種と比較して年毎の変動が比較的大きかった。*P. mirabilis* における ESBL 産生菌は, 6 年間で加賀地区の 2011 年 5.6% が最も高く, 以下富山地区の 2012 年 3.7%, 能登地区の 2011 年 3.6% の順に高かったが, それ以外は 3% 以下で推移していた。2015 年においてすべての ESBL 産生菌で加賀地区の分離率が最も高かったが, 2016 年は減少した。

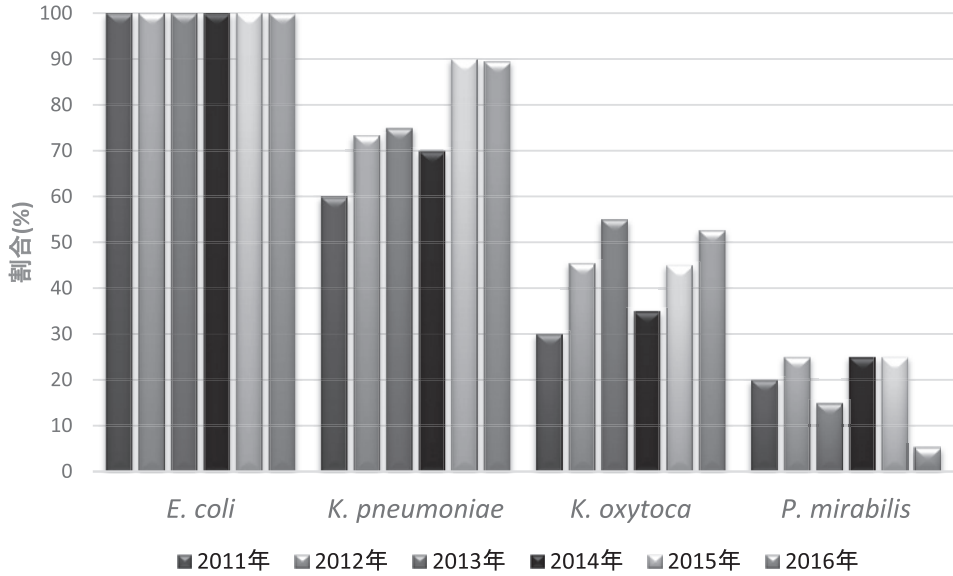


図1. ESBL 産生菌分離施設の割合

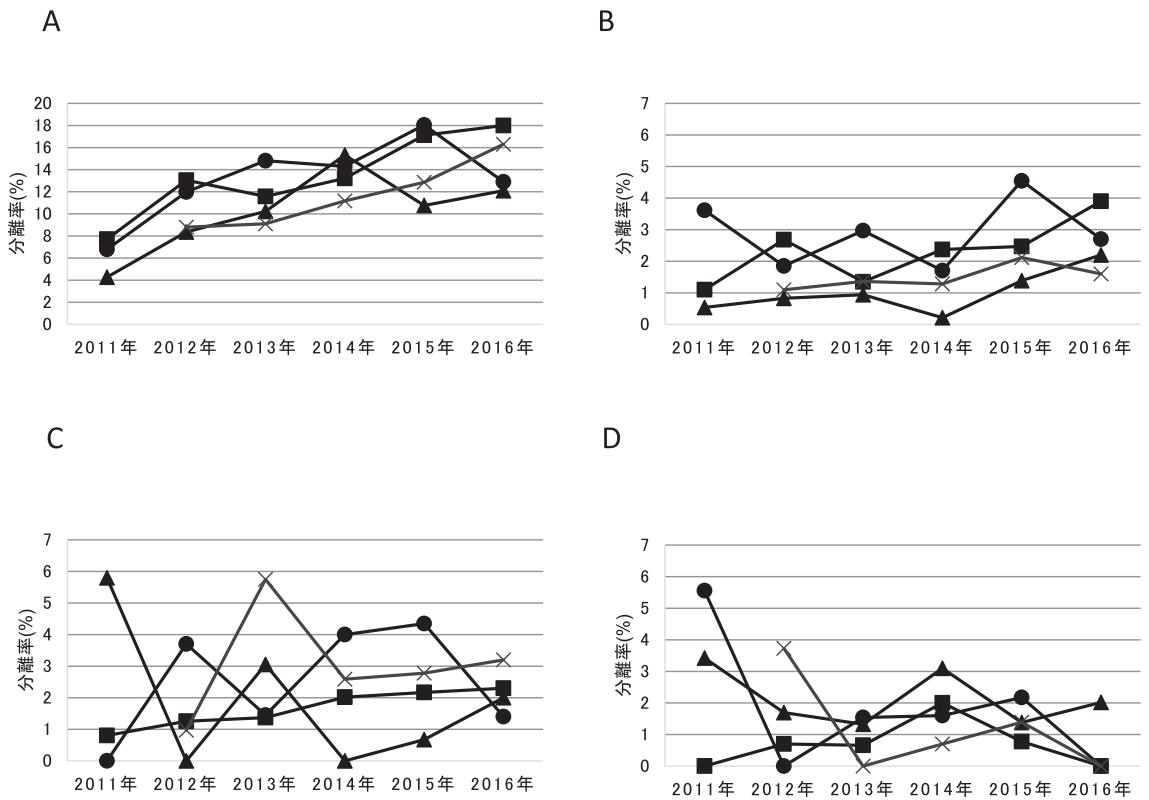


図2. 地域別・菌種別のESBL産生菌分離率, A: *E. coli*, B: *K. pneumoniae*, C: *K. oxytoca*, D: *P. mirabilis* (▲: 能登地区, ■: 中央地区, ●: 加賀地区, ×: 富山地区)

表 4. カルバペネム系薬およびキノロン系薬耐性 *P. aeruginosa*, 多剤耐性緑膿菌の分離数及び分離率

年	総分離数	CRB, FQ 2剤耐性菌 旧基準 (株)	CRB, FQ 2剤耐性菌 新基準 (株)	CRB, FQ 2剤耐性菌 合計(株) (分離率)	CRB, FQ 2剤耐性菌 分離施設数 (施設割合)	MDRP 旧基準 (株)	MDRP 新基準 (株)	MDRP 合計(株) (分離率)	MDRP 分離施設数 (施設割合)	MBL 産生菌 (株)	MBL 非産生菌 (株)
2011年	1608	63	—	63 (3.9%)	11/11 (100%)	22	—	22 (1.4%)	9/11 (81.7%)	3	19
2012年	2087	93	—	93 (4.4%)	14/17 (82.4%)	25	—	25 (1.2%)	9/17 (52.9%)	8	17
2013年	2221	66	15	81 (3.6%)	18/21 (85.7%)	12	1	13 (0.6%)	10/21 (47.8%)	3	10
2014年	2085	35	18	53 (2.5%)	16/21 (76.2%)	3	4	7 (0.3%)	5/21 (28.3%)	2	5
2015年	1843	0	36	36 (2.0%)	16/21 (71.4%)	0	9	9 (0.5%)	5/21 (28.3%)	0	9
2016年	1845	0	56	56 (3.0%)	17/20 (85.0%)	0	4	4 (0.2%)	4/20 (20.0%)	2	2

CRB：カルバペネム系薬，FQ：キノロン系薬，MDRP：Multi-drug resistant *P. aeruginosa*，MBL：Metallo-β-lactamase
旧基準：CRB系薬の耐性基準 IPMまたはMEPMが16 μg/ml以上（CLSI Document M100-S21, 2011以前）

新基準：CRB系薬の耐性基準 IPMまたはMEPMが8 μg/ml以上（CLSI Document M100-S22, 2012以降）

3. CRB・FQ 2剤耐性 *P. aeruginosa* および MDRP, MBL産生菌の検出状況と年次推移

各年毎の *P. aeruginosa* 総分離数，CRBおよびFQの2剤耐性菌分離数，MDRP分離数，分離施設数を表4に示した。CRBの採用基準は2013年では新基準3施設，旧基準は17施設，2013年間に旧基準から新基準に変更した施設は1施設であったが，2014年においては新基準18施設，2014年間に旧基準から新基準に変更した施設が3施設あり，2015年以降はすべての施設で新基準が採用されていた。2016年の *P. aeruginosa* は1845株分離され，CRBおよびFQの2剤耐性菌は17施設（分離施設割合85.0%）より56株の分離があり，分離率は3.0%であった。MDRPは4施設（20.0%）より4株の分離があり，0～8株であり，2013年以後は0～3株で推移していた。MDRPのうちMBL産生菌は2株，MBL非産生株は2株であった。6年間のCRBおよびFQの2剤耐性菌分離率の推移は最低2.0%～最高4.4%で推移していたが，MDRPは検出株数が22から4株，分離率が1.4から0.2%と減少し，分離施設も減少した。特にMBL非産生菌は19株から2株へと激減した。一方で，MBL産生菌分離数は0～8株であった。CRBの新基準採用によるCRBおよびFQの2剤耐性菌やMDRP分離率の上昇は認められなかった。

4. 地域別 CRB・FQ 2剤耐性 *P. aeruginosa* および MDRP 検出状況と年次推移

地域別にCRBおよびFQの2系統薬耐性 *P. aerugi-*

nosa およびMDRPの分離率を図3に示す。CRB, FQ耐性 *P. aeruginosa* 分離率推移は能登地区，中央地区，加賀地区，富山地区でそれぞれ3.4～3.1%，4.2%～4.1%，4.0～2.3%，2.2～1.7%であった。分離率は6年間で能登地区の2013年6.8%が最も高く，富山地区は比較的低い分離率で推移していた。2016年には中央地区で増加を示した。MDRPは能登地区2011年2.1%から2016年0.3%，中央地区1.1%から0.1%，富山地区2012年1.4%から2016年0.4%と減少傾向を示していた。加賀地区は0%から0.9%と低く推移していた。2013年以降はすべての地域で1.0%以下の分離率で推移していた。

考 察

薬剤耐性菌の増加に対して，新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり，国際的な問題となっている。このまま対策がおこなわれなければ，2050年には薬剤耐性（AMR）によってなくなる年間人数が癌の死亡患者数をはるかに上回るとの試算がある。AMRが医療の脅威となる中で，世界的な取り組みがなされている。WHOは2011年の世界保健デーでAMRを取り上げ，AMRは国際社会の大きな課題であると警告した。2015年5月WHO総会ではAMRのグローバル・アクション・プランが採択された⁷⁾。我が国においても，WHOが掲げたAMRに対するグローバル・アクション・プランへの対応として，2016年4月AMRアクションプランが決定された⁸⁾。この中には6項目

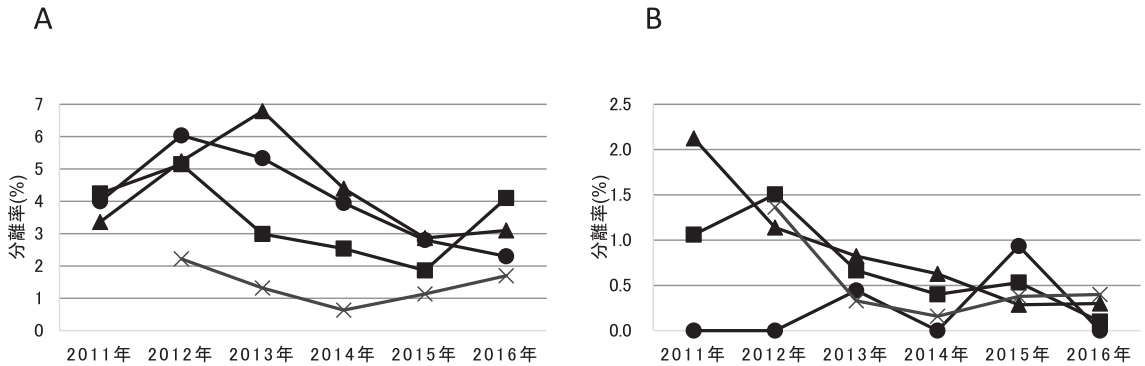


図3. 地域別のカルバペネム系薬およびキノロン系薬耐性 *P. aeruginosa* および多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 分離率, A: カルバペネム系薬およびキノロン系薬耐性 *P. aeruginosa*, B: MDRP (▲: 能登地区, ■: 中央地区, ●: 加賀地区, ×: 富山地区)

の目標が掲げられ、動向調査・監視もその1つとなっている。国家的なサーベイランス事業として、院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) が行われているが、その分布は地域特性があると考えられ、地域サーベイランスによる経時的データの蓄積は、その地域における耐性菌動向の把握のため非常に重要な情報となる。北陸地区における薬剤耐性菌のサーベイランスはこれまでに報告がなく、今回の調査研究は同地区の薬剤耐性菌の動向を把握するための有用な情報と考えられる。

今回の調査で、全国で近年増加してきている ESBL 産生菌、特に *E. coli* は北陸地区においても同様な増加傾向を示した。サーベイランス事業を開始した 2011 年の分離率は 6.5% であったが、2016 年には 15.7% にまで達していた。しかし 2011 年の分離率 6.5% は、長崎県の報告⁹⁾ 10.9% (2009 年)、佐賀県の報告¹⁰⁾ 18.4% (2011 年) と比較すると低かった。JANIS 公開情報¹¹⁾ の 2016 年データからは、特に本邦で大多数を占める CTX-M 型 ESBL 産生菌の動向を反映すると考えられる CTX 耐性率が、全国平均 26.0% に対して、石川県 23.8%、富山県 16.8% とやや低い値となっている。近年 *E. coli* では CTX-M-15 産生 ST131 O25:H4 を示す多剤耐性クロンの世界的な流行が問題となっている¹²⁾。当地区においても菌株の遺伝子解析を含めた継続的なサーベイランスが重要であると考えられる。

K. pneumoniae の ESBL 産生菌は北陸地区ではやや増加傾向にあった。しかし、北陸地区の 2011 年分離率 1.1% は佐賀県の報告 8.2% (2011 年) と比較すると低く、JANIS 公開情報の 2016 年データからは、CTX 耐性率が、全国平均 8.9% に対して、石川県 5.7%、富山県 2.3% とともに低率であった。ESBL 産

生 *K. oxytoca* は、分離率 3% 未満で推移したが、15% を超える高い分離率を示す施設も見られ、施設内伝播の可能性も疑われた。*P. mirabilis* の ESBL 産生菌は調査期間中 10% 以下の分離率であった。佐賀県の報告¹⁰⁾ 16.6% (2006 年) との比較、また JANIS 公開情報の 2016 年データからは、CTX 耐性率が、全国平均 21.6% に対して、石川県 9.0%、富山県 1.0% と非常に低率であった。

このように、今回の調査で北陸地区における ESBL 産生菌は、すべての菌種で他地域からの報告よりも低い分離率であり、JANIS 公開情報から推定される ESBL 産生菌の分離率も全国平均より低いものと推定された。その要因について、増加傾向が明らかな ESBL 産生 *E. coli* について、2016 年の JANIS 公開情報から CTX 耐性率で近隣の地域との比較を行った。北陸 3 県では、石川県 (23.8%) は富山県 (16.8%) および福井県 (15.4%) よりも高く、北陸 3 県と直接接する県では、岐阜県 (29.1%)、滋賀県 (26.6%) はより高率であったが、長野県 (19.9%)、新潟県 (22.4%) は石川県よりも低率だった。また大都市圏との比較では、東京都 (26.0%)、大阪府 (30.3%) は高率であり、愛知県 (21.7%) は低率だった。JANIS データの CTX 耐性率が本サーベイランスでの ESBL 分離率よりも高値を示しているのは、公開情報で用いられている基準である CLSI2012 では腸内細菌科細菌の CTX 耐性の判定基準が MIC \geq 4 μ g/mL となっており、耐性菌の中には ESBL 産生以外の耐性機序の菌も含まれているためと推定される。施設数は限られるものの、本サーベイランスデータは実際の ESBL 産生菌分離率をより正確に反映しているものと考えられる。

ESBL 分離率上昇の要因としては、分離率の高い地

域から北陸への耐性菌の流入及び施設内伝播が主に関連すると考えられる。JANIS データにおいて 200 床以上と 200 床未満を比較すると ESBL 産生菌を反映する CTX 耐性菌は、*E. coli*, *K. pneumoniae* とともに 200 床未満で耐性率が高かったが、当地区では 200 床以上の施設が多い中央地区および加賀地区が比較的高い分離率であった。ESBL 産生菌の保菌および感染リスク因子は、高齢者、尿道カテーテルの使用、入院歴、キノロン系薬や第 3 世代セファロスポリン系薬抗菌薬の使用、ICU への入室などが報告されている¹³⁾。北陸新幹線の金沢延伸にともなう薬剤耐性菌の分離率の変化、地域特性や施設特性による分離率の差など、関連する要因も含めたより質の高いサーベイランス調査の実施を目指して行きたいと考えている。

P. aeruginosa は、医療関連感染の原因菌として非常に重要な病原体である。北陸地区の 2011 年の分離率は、MDRP は 1.4%、CRB および FQ の 2 剤耐性菌は 3.9% であった。長崎県の報告⁹⁾では MDRP は 1.0% (2009 年) であり、佐賀県の報告¹⁰⁾では MDRP は 0.3%、CRB および FQ の 2 剤耐性菌は 0.8% (2011 年) であった。北陸地区は他地域と比較するとやや高い検出率であったが、MDRP 分離率は調査期間 6 年間で 1.4% から 0.2%、分離施設割合は 81.7% から 20.0% と大きく減少していた。カルバペネム系薬の CLIS 判定基準が 2012 年に変更となり、新基準採用の影響による耐性菌の増加が懸念されていたが、今回の調査では増加は認められなかった。*P. aeruginosa* 分離数は調査期間中年々減少しており、*P. aeruginosa* による感染症および保菌の減少が伺われる。JANIS の公開情報においても、MDRP 分離施設は 2011 年 58.8% から 2016 年 30.2% で、同時期の分離患者率も 0.18% から 0.06% と減少していた。

P. aeruginosa は薬剤の分解 (β ラクタマーゼなど)、薬剤の透過性の低下 (ポーリンの減少、消失)、薬剤の排出 (efflux pump)、および薬剤作用点の変異 (ジャイレースの変異など) など薬剤耐性機序を同時に作用されることにより多くの抗菌薬に耐性を獲得している。それらはポーリンの減少による薬剤透過性の低下や efflux pump による薬剤排出機構の亢進に代表される内因性の耐性獲得機構と MBL 遺伝子やアミノグリコシド修飾遺伝子に代表される菌体外から伝達性プラスミドを獲得することによる外因性の耐性獲得機構がある¹⁴⁾。また、長期間抗菌薬に曝露されることで内因性の耐性を獲得しやすくなる。今調査で、北陸地区の MDRP の非 MBL 産生菌の経年的な減少が明らかであり、抗緑膿菌薬の適正使用による選択圧の抑

制が関連した可能性が示唆される。今後は抗菌薬使用状況を含めた耐性菌の動向調査が必要と考えられる。

耐性菌サーベイランス研究会の集計結果は毎年研究会を開催し、発表および各施設へのデータのフィードバックを行っている。これは参加各施設だけでなく、地域における耐性菌の感染対策の改善強化に有効な情報であると考えられる。また、近年北陸地区は海外を含め多くの地域の観光客が増加している。人の移動に伴う耐性菌の移動の頻度が増し、耐性菌の増加が危惧されている。今後、継続的なサーベイランスを行うことにより、新規耐性菌を早期に発見できると考える。さらに参加施設を増やし、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、薬剤耐性菌の確実な検出のための内部精度管理の推奨、地域における感染制御連携の強化および知識および技術の向上に努めていきたい。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) 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 Antibiot* 57: 157-171.
- 2) 木村公重, 藤上良寛, 重森千夏, 他. 2007. 広島県内における主要グラム陰性桿菌の薬剤感受性サーベイランス成績. *医学検査* 56: 170-176.
- 3) 西尾久明, 末吉範行, 山元 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 -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌について. *環境感染誌* 24: 170-176.
- 4) 溝上幸洋, 田崎賀子, 川崎達也, 他. 2009. 熊本県下 12 施設における薬剤耐性菌について. *医学検査* 58: 22-26.
- 5) 金谷和美, 泉谷奈美, 小林 治, 他. 2015. 北陸地区における偏性嫌気性グラム陰性桿菌の薬剤サーベイランス. *日臨微誌* 25: 35-41.
- 6) 日本臨床微生物学会 検査法ガイド等作成委員会. 2017. 耐性菌検査法ガイド. *日臨微誌* 27: 23-51.
- 7) WHO: Global Action Plan on Antimicrobial resistance, 2015 http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resource/global_action_plan_eng.pdf
- 8) 国際的に脅威となる感染対策閣僚会議, 2016 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-Keinkoukyoku/0000120769.pdf>
- 9) 赤松紀彦, 柳原克紀, 松田淳一, 他. 2012. 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). 日臨微誌 22: 66-71.
- 10) 清祐麻紀子, 永沢善三, 堀田多恵子, 他. 2014. 佐賀県における抗菌薬耐性菌の検出状況 (第2報) — 2007~2012年における抗菌薬サーベイランス報告. 臨床病理 62: 546-550.
- 11) 院内感染対策サーベイランス事業 検査部門 公開情報 <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html>
- 12) Mathers, AJ, G Peirano, JD Pitout. 2015. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev 28 (3): 565-591.
- 13) Goulenok, T, A Ferroni, E Bille, et al. 2013. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? J Hosp Infect 84 (4): 294-299.
- 14) 中村彰宏. 2015. 多剤耐性菌の検査と感染制御 多剤耐性緑膿菌 (MDRP). 臨床と微生物 42: 543-567.

A survey of trends in drug-resistant gram-negative bacilli in the Hokuriku District of Japan

Yukiko Sakagami^{1) 23)}, Yukie Katayama^{2) 23)}, Minoru Kato^{3) 23)}, Kazumi Kanaya^{4) 23)}, Satomi Komichi^{5) 23)},
 Yukari Tsujita^{6) 23)}, Tatsuya Nakagawa^{7) 23)}, Akiko Nakano^{8) 23)}, Etsuko Nakano^{9) 23)}, Masao Nakamura^{10) 23)},
 Chiemi Nakamuro^{11) 23)}, Akiko Niikawa^{12) 23)}, Shiro Nishio^{13) 23)}, Asaka Nohara^{14) 23)}, Ikuo Fujita^{15) 23)},
 Kumiko Masuoka^{16) 23)}, Takahiro Matsumura^{17) 23)}, Shin-ichiro Miyamae^{18) 23)}, Kinuyo Morita^{19) 23)},
 Tadanobu Yachi^{20) 23)}, Maiko Yamaguchi^{21) 23)}, Daisuke Usuda^{3) 22) 23)},
 Yasuhiro Kawai^{3) 22) 23)}, Yoshitsugu Iinuma^{3) 22) 23)}

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Public Central Hospital Matto Ishikawa

²⁾Department of Clinical Laboratory, Asanogawa General Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Nanao National Hospital

⁴⁾Department of Clinical Laboratory, Kanazawa Medical University Hospital

⁵⁾Department of Clinical Laboratory, Kanazawa Medical University Himi Municipal Hospital

⁶⁾Department of Clinical Laboratory, Kouseiiren Namerikawa Hospital

⁷⁾Department of Clinical Laboratory, Kouseiiren Takaoka Hospital

⁸⁾Department of Clinical Laboratory, Kaga Medical Center

⁹⁾Department of Clinical Laboratory, Komatsu Municipal Hospital

¹⁰⁾Department of Clinical Laboratory, Toyama City Hospital

¹¹⁾Department of Clinical Laboratory, Juhoku Hospital

¹²⁾Department of Clinical Laboratory, Ishikawa Prefectural Central Hospital

¹³⁾Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

¹⁴⁾Department of Clinical Laboratory, Nanto Municipal Hospital

¹⁵⁾Department of Clinical Laboratory, Ushitsu General Hospital

¹⁶⁾Department of Clinical Laboratory, Hakui Hospital

¹⁷⁾Department of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Kanazawa Hospital

¹⁸⁾Department of Clinical Laboratory, Suzu General Hospital

¹⁹⁾Department of Clinical Laboratory, Noto General Hospital

²⁰⁾Department of Clinical Laboratory, Wajima Municipal Hospital

²¹⁾Department of Clinical Laboratory, Japan Community Health Care Organization Kanazawa Hospital

²²⁾Department of Infectious Diseases, Kanazawa Medical University

²³⁾Surveillance Study Group of Antimicrobial Resistance in Hokuriku District

We investigated the isolation rate of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing enterobacteriaceae and drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* including multi-drug resistant *P. aeruginosa* (MDRP) in Hokuriku District of Japan from 2011 to 2016. The isolation rates of ESBL producing *E. coli* remarkably increased from 6.5 to 15.7%. Similarly, the isolation rates of ESBL producing *Klebsiella pneumonia* increased from 1.1 to 2.8%. On the contrary, the isolation rates of ESBL producing *K. oxytoca* (1.2 to 2.9%) and *Proteus mirabilis* (0.5 to 2.0%) showed no significant change. The isolation rate of both of carbapenem and fluoroquinolone resistant *P. aeruginosa* was within a range of 2.0 to 4.4% and MDRP decreased from 1.4 to 0.2%. However, metallo- β -lactamase producing *P. aeruginosa* was continuously isolated. Adoption of new CLSI criteria (document M100-S22) did not influence the isolation rate of drug-resistant *P. aeruginosa*. Local surveillance data of drug resistant bacteria in Hokuriku district may facilitate the review of infection control in each facility, and showed important information for the infection control and prevention across this area.