

研究

当院における多剤耐性緑膿菌(MDRP)について

小林 義朋

釧路赤十字病院 検査部

**About multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP)
in the Kushiro Red Cross hospital****要旨**

当院の2000年から2007年の8年間における多剤耐性緑膿菌(multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*:以下MDRP)について集計、解析を行った。MDRPの分離患者数は2004年より増加が認められ2007年には17名に至っている。また、2008年に行ったパルスフィールドゲル電気泳動法(pulsed-field gel electrophoresis:以下PFGE法)では6株の同一由来株が確認され、過去に何らかの原因による株の伝播があったと思われた。材料別ではカテーテル尿からの分離が最も多く全体の50%を占めたが、尿路感染症と思われる症例はほとんどなく、尿道留置カテーテルの長期挿入が原因と考えられた。当院におけるMDRP分離患者数は他の施設に比べて高率と思われ、今後徹底した標準予防策および感染経路別予防策を病院全体として行っていく必要がある。

Yoshitomo Kobayashi: ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 42:95-99,2009(2009.1.15 受理)

KEYWORDS**MDRP、耐性プロファイル、PFGE、標準予防策、感染経路別予防策****はじめに**

緑膿菌はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)と同様、基礎疾患を有するcompromised hostに発症する代表的な日和見感染症の原因菌である。近年、緑膿菌の多剤耐性化の進行にともない、治療困難な院内感染の原因菌として注目されている。特にカルバペネム、ニューキノロン、アミノグリコシドの3系統の薬剤に耐性を獲得した緑膿菌は多剤耐性緑膿菌(MDRP)といわれ、治療上あるいは院内感染対策を行う上で大きな問題となっている^{1~5)}。2003年10月改正の感染症新法では五類感染症の定点把握菌種に指定された。

これまで複数の医療機関においてMDRPのアウトブレイクが問題となっているが、現在の分離状況から考えると、どの施設におい

てもアウトブレイクが起こってもおかしくない状況となっており、注意深い観察と対応が必要と考えられる。現在、MDRPの分離率は国内では1~数%程度と推定されているが、施設によりその状況は大きく異なっており詳細は不明である^{6~9)}。

当院では1999年より感染対策予防委員会のもとに、infection control team(ICT)を設置し、感染対策に係る活動を行っている。細菌検査室では、当院における菌検出状況と耐性菌の動向について月ごとに集計を行っているが、MDRPは2004年より増加傾向を示し2007年には年間17名より検出されるに至っている。今回、入院患者におけるMDRPの検出数増加の現状を踏まえ当院における過去8年間のMDRPの検出状況および薬剤感受性結果について集計・解析を行ない、さらに2008年

6月から7月に検出されたMDRP 7株についてPFGE法による分子疫学的解析を行ったので報告する。

【対象および方法】

1. 対象

2000年1月から2007年12月までの8年間に当院検査部で71名の入院患者から分離されたMDRP 88株。

2. 細菌学的同定

緑膿菌の細菌学的同定および薬剤感受性は、MicroScan NegBPCombo3J パネルおよびNegBPCombo6.23J パネル(SIEMENS)を用い、Walk Away(SIEMENS)にて測定および判定を行った。MDRPの判定基準は、Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)の推奨する微量液体希釈法¹⁰⁾に準拠し最小発育阻止濃度(MIC)で imipenem(IPM) $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ 、amikacin (AMK) $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ 、ciprofloxacin (CPFX) $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ であるが、今回はCPFXの代わりに Levofloxacin(LVFX) $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ を用いた。

3. 薬剤感受性パターン

MDRPが増加傾向を示した2004年から4年間に分離された47株について、薬剤感受性パターン解析を行った。解析には微生物検査結果解析ソフトWHONET5.4を用い、耐性プロファイル解析機能^{11,12)}により病棟別分布を調査した。

4. PFGE法解析

2008年6月30日から7月18日の間に6患者から分離されたMDRP 7株についてPFGE法による分子疫学的解析を行った。PFGE法は当院において実施していないので、外注業者に依頼した。

【結果】

1. MDRPの分離患者数

図1に当院における2000年1月～2007年12月までの緑膿菌およびMDRPの分離患者数の推移を示した。緑膿菌の月別分離患者数は平均14名(最大26名、最小6名、SD4.4)で、緑膿菌の分離患者数は2005年より若干の増加傾向が認められた。一方MDRPの年別分離患者数は、2000年に9名、2001年11名、2002年4名、2003年1名、2004年6名、2005年10名、2006年15名、2007年17名で、月別分離患者数は平均1.3名(最大6名、最小0名、SD1.4)で、2004年9月より分離患者数の明らかな増加傾向が認められた。

2. 材料別検出状況

MDRPは2000年1月～2007年12月の間に71名より88株が分離されている。検査材料別では、泌尿器・生殖が44株(50%)、呼吸器が15株(17%)、消化器が15株(17%)、創部・膿が9株(10%)、血液・穿刺液が5株(6%)だった(図2)。MDRPの検出株数が増加傾向を示した2004年から2007年の4年間では泌尿器・生殖からの検出株数の増加が認められ、2004年5株、2005年6株、2006年9株、2007年10株であった。



図1 緑膿菌およびMDRPの月別分離患者数の推移(2000年～2007年)

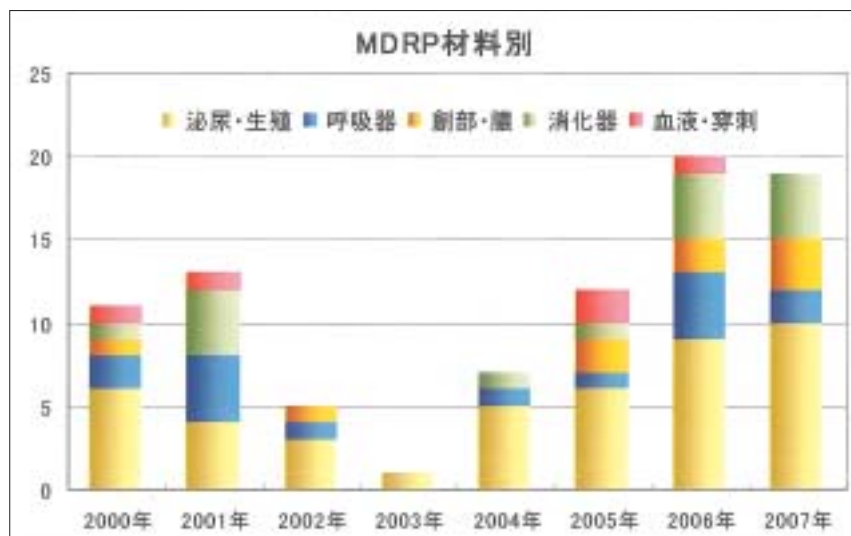


図2 材料別 MDRP 分離患者数の推移

表1 MDRP の耐性プロファイル

MDRP耐性プロファイル 2004年～2007年

プロファイル	分離株数	%分離菌	3A	3B	5A	6A	6B
ACFGILP	7	14.9		3			4
ACFGIL	29	61.7	4	6	5	1	13
AC GIL	6	12.8		4		2	
A FGIL	2	4.3				1	1
A GIL	3	6.4				1	2

A:AMK C:CFPM F:CAZ G:GM I:IPM L:LVFX P:PIPC

3. 薬剤感受性パターン

MDRP が増加傾向を示した 2004 年から 4 年間に分離された 47 株について、薬剤感受性パターン(耐性プロファイル)解析を微生物検査結果解析ソフト WHONET5.4 を用いて行った。29 株(61.7%)が同一プロファイルとなり、広い範囲への分布が確認された(表 1)。

4. PFGE 法による分子疫学的解析

2008 年 6 月から 7 月に検出された MDRP 7 株について PFGE 解析を行った。同一のバンドパターンを示すものが 5 株確認され、さらに系統樹解析から極めて相同性が高いと思われる 1 株が確認された(図 3)。

【考察】

2000 年～2007 年の過去 8 年間における MDRP の分離患者数を見ると、2000 年に 9 名、2001 年に 11 名だったものが 2002 年に

は 4 名、2003 年には 1 名にまで減少したが、2004 年より MDRP の検出数増加が認められ、2004 年 6 名、2005 年は 10 名、2006 年には 15 名まで増加し、2007 年は 17 名であった。2003 年に 1 名まで減少した理由としては、2001 年より MRSA 対策として行ってきた手洗いの励行などの標準予防策および接触感染予防策の効果が考えられたが、はっきりしたことは解っていない。2003 年 10 月改正の感染症新法では五類感染症の定点把握菌種に指定され、当院でもそれにともない MDRP の監視強化を開始し、標準予防策および感染経路別予防策などを行ってきたが、その効果は現れていないのが現状である。

検出された MDRP を材料別にみると、泌尿器・生殖 44 株(50%)、呼吸器 17 株(17%)創部・膿 9 株(10%)で全体の 8 割を占めていた。最も多い泌尿器・生殖では、その材料のほとんどがカテーテル尿であり、尿道留置カ

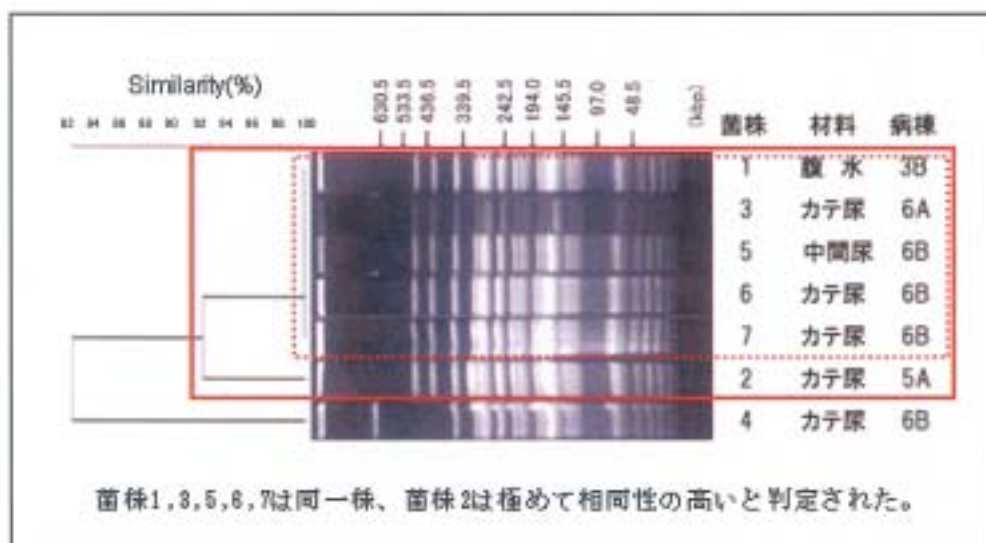


図3 PFGE法による分子疫学的解析結果

テーテル挿入が何らかの原因になっていることが考えられた。また、2004年より泌尿器・生殖とくにカテーテル尿からの検出株数が増加しており、これが当院におけるMDRP検出患者数増加の原因となっているものと考えられた。尿道留置カテーテルや気管内挿管など長期間の体内異物の挿入例では、バイオフィームを形成し生理的な菌の排除機構が障害され、除菌が困難になっていることが多く、当院においても尿道留置カテーテルの挿入期間などについて検討と対策が必要と思われた。

WHONET5.4による耐性プロファイル解析では、2004年から2007年の4年間に検出されたMDRP47株のうち29株(61.7%)が同一プロファイルを示し、また3階、5階、6階病棟と広い範囲に同一プロファイルの分布が認められた。薬剤感受性パターンから伝播経路を推測することは困難であるといわれているが、この結果からは何らかの関連性がある可能性が示唆された。

複数の患者からMDRPが検出された場合、同一由来株であるか否かの検査としてPFGE法は有用である^{13,14)}。2008年6月から7月に検出されたMDRP7株のPFGE解析では、7株中5株が同一株、1株が極めて相同性の高い株と判定され、この6株の検出場所は3階、5階、6階病棟と広い範囲に及んでいた。また、PFGE法解析を行った7株について

WHONET5.4の耐性プロファイル解析を行った結果、すべて同一プロファイルとなった。さらに過去4年間に検出された最も多かった耐性プロファイルとも一致した。このことから過去に何らかの原因で病棟間において株の伝播が起こった可能性が示唆された。

病院の中でMDRPが拡大するルートについては、確実に解明されているわけではない。緑膿菌は特に湿潤環境に定着しやすいため、病院環境内では水回りを中心とした場所に定着しやすい菌であるが、実際には環境調査をしてもMDRPが分離されないことも少なくない。緑膿菌は患者の尿、痰、膿、便などから分離されることが多く、これらの排泄物や分泌物が汚染源となる可能性も否定できない。また、病院のスタッフの手指や機材などが菌に汚染され、それらを介して伝播してしまうことも考えられ、標準予防策および感染経路別予防策の更なる徹底が重要であると考えられる。

【結語】

当院においてはカテーテル尿、喀痰などからの分離例が多いが、尿路感染症や肺炎の所見が認められない例がほとんどであり、尿道留置カテーテルや気管挿管など長期間の体内異物の存在により、除菌が困難になっていることが考えられた。特に尿道留置カテーテ

ルについては留置期間が長期の患者からのMDRP 検出が多く、できる限り留置期間を短くするための検討と対策が必要であると思われる。

MDRP の感染経路については解明されていないが、伝播させないために標準予防策の徹底、特に手指衛生の徹底や尿からの感染伝播を考慮した対策、さらに水周りの衛生管理などが重要と考えられる。また、抗菌薬の適正使用についても十分な対策を行っていく必要があると思われる。

当院における MDRP の検出率は、他の報告^{6~9)}に比べ高率であった。いつアウトブレイクが起こってもおかしくない状況であり、各職種のスタッフが一丸となって病院全体的として MDRP の発生、伝播防止に努める必要があると考える。

文献

- 1) 吉田勇、杉森義一、東山伊佐夫、他：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—2000 年分離グラム陰性菌に対する抗菌力—。日化療会誌 51:209~232、2003
- 2) 日暮芳巳、岩井友美、奥住捷子、他：血液由来 *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次変化。日化療会誌 51: 127~131、2003
- 3) 山口恵三、大野彰、樫谷総子：2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotics 2005;58:17-44
- 4) 荒川宜親：多剤耐性緑膿菌について。国立感染症研究所感染情報センター
<http://www.idsc.nih.go.jp/disease/MDRP/index.html>
- 5) 松本哲也：基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 1 多剤耐性緑膿菌(MDRP)。モダンメディア 53:3、14-19、2007。
- 6) 国立感染症研究所感染情報センター集計データ
<http://www.idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-jb.html>
- 7) 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 報告
<http://www.nih-janis.jp/>
- 8) 小崎繁昭、長沢光章、佐藤智明ほか：「薬剤耐性菌の発生動向のネットワークにかんする研究」- 臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤感受性検査の変動因子と精度管理に関する研究。平成 17 年度厚生科学研究費補助金、新興・再興感染症研究事業総括・分担研究報告書：43-79、2006.
- 9) 長沢光章：多剤耐性緑膿菌の疫学情報。臨床と微生物 34:2、33-38、2007.
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, M100 - S16. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2006
- 11) 佐竹幸子：WHONET5 マニュアル(日本語版)、2002
- 12) NPO 法人 EBIC 研究会
<http://www.ebic.jp/about/whonet.html>
- 13) 田中孝志、川上小夜子、斧 康雄ほか：分子疫学的解析
検査と技術 33:1226-1229、2005.
- 14) 馬場 勝、米山彰子：菌株識別のための分子生物学的検査
臨床と微生物 34:2、15-25、2007.