

感染対策における 環境整備の重要性

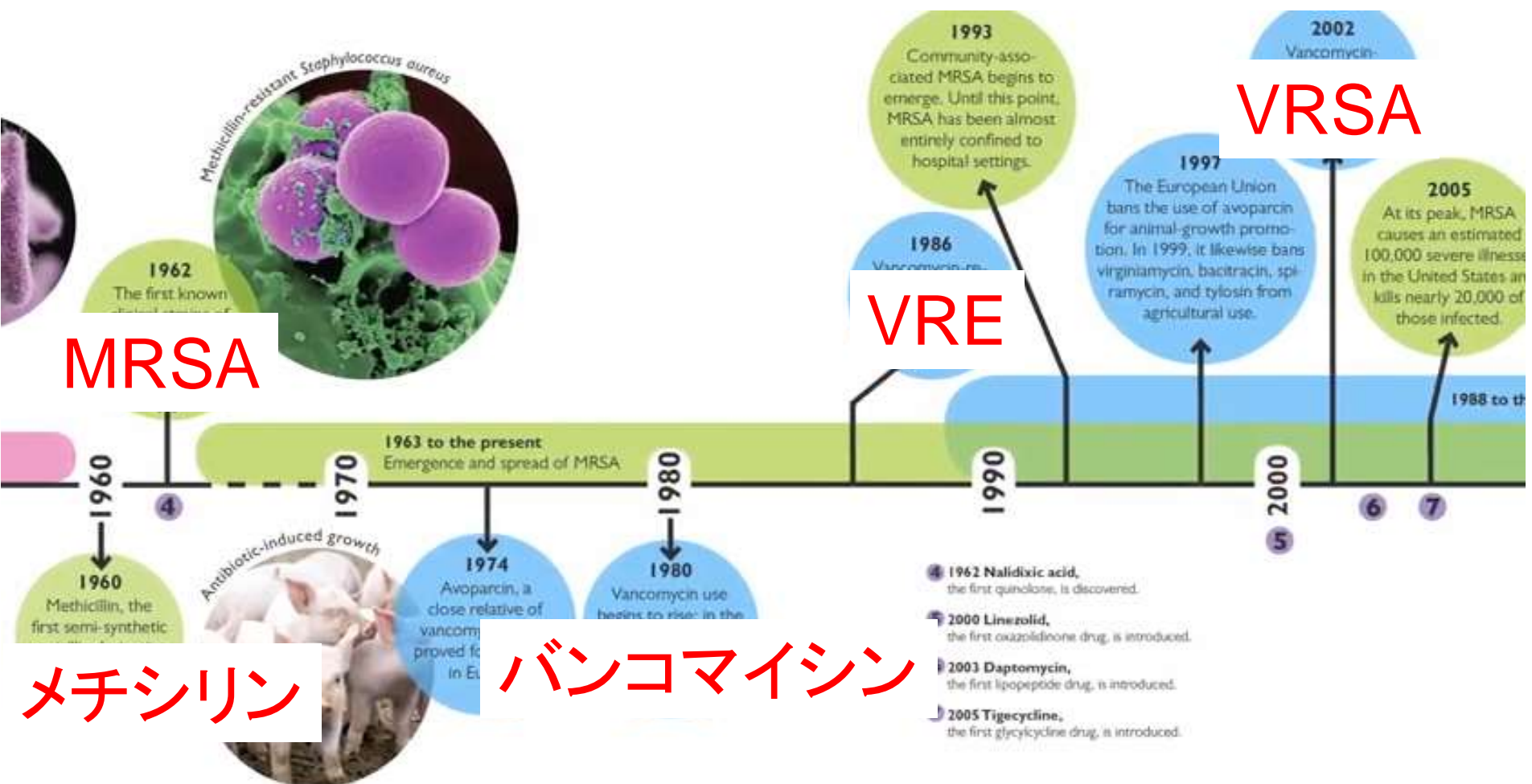
森兼 啓太

山形大学医学部附属病院 検査部・感染制御部

2022年9月

メディバンクス 感染対策セミナー

抗菌薬開発と薬剤耐性菌

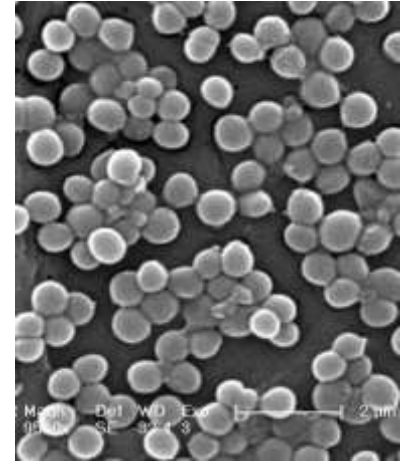


抗菌薬の開発と耐性菌

- 20世紀後半、抗菌薬の開発により様々な細菌による感染症の積極的治療が可能になった
- 細菌は「生き残りをかけて」変化し、抗菌薬に耐性のものを次代に残した
- 21世紀に入り、製薬会社が積極的な新規抗菌薬の開発をしなくなった
 - 糖尿病や心臓疾患の薬剤はひとりの患者に長期間(生涯)処方されるが、抗菌薬は治療が終われば処方も終わるため、利益にならない

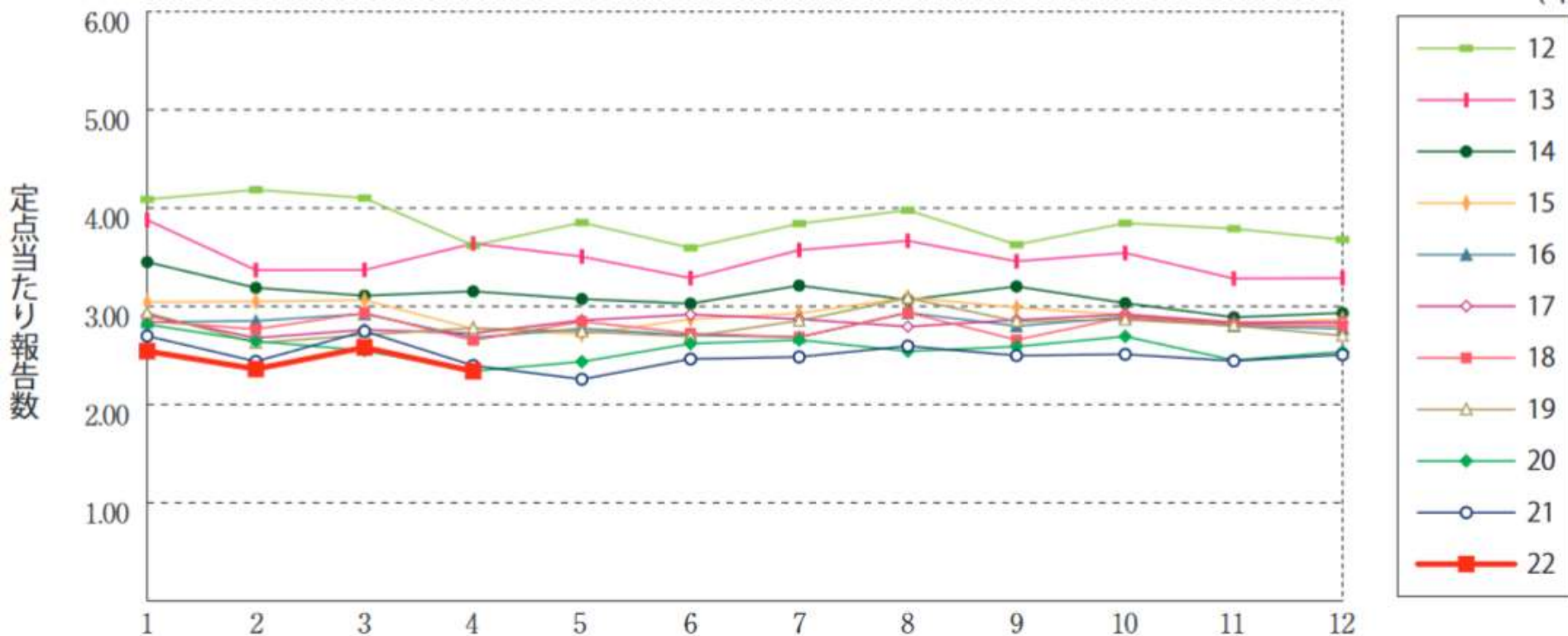
黄色ブドウ球菌

(*Staphylococcus aureus*)



- グラム陽性球菌
- 病原性は強い
- 皮膚・軟部組織感染症や、手術に引き続き発生する感染症（手術部位感染など）の原因
- MRSA (Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*): メチシリン（ペニシリンの一種）に耐性、通常その他のほとんどの抗菌薬に耐性
- 治療: 抗MRSA薬
 - バンコマイシンをはじめ、数種類が利用可能

感染症発生動向調査による 日本のMRSA感染症



2012年頃までは月4件（年50件）、以後漸減し、
現在は月2.5件（年30件）

全国約500の定点医療機関から報告

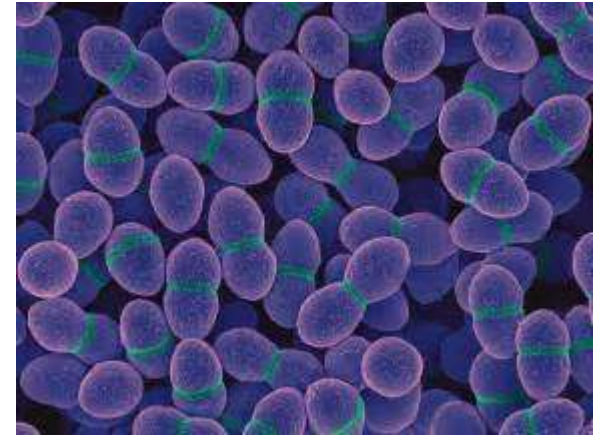
バンコマイシン低感受性MRSA：減少傾向

表 4. 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスにおいて収集された 1,005 株の VCM MIC 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の分離率

	SA (株)	MRSA (株)	VCM 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (株)	VCM 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 割合 (%)
2006 RTI	205	130	13	10.0
2007 RTI	226	135	20	14.8
2008 RTI	189	113	13	11.5
2009 RTI	130	76	10	13.2
2010 RTI	206	104	6	5.8
2010 SSI	142	103	10	9.7
2011 UTI		55	3	5.5
2011 ENT	112	29	0	0.0
2012 RTI	232	119	9	7.6
2013 DMT	579	141	6	4.3
合計	2,076	1,005	90	9.0

(MRSA感染症治療ガイドライン 2019年版)

腸球菌(Enterococcus)



- グラム陽性球菌
- ヒトの腸管内に常在
- 病原性は弱いですが、ときに感染症の原因となる
 - 尿路感染症、心内膜炎、皮膚・軟部組織感染症など
- 抗菌薬への感受性は様々
- VRE (Vancomycin-resistant Enterococci) : バンコマイシンに耐性の腸球菌、その他のほとんどの抗菌薬に耐性
 - リネゾリドが有効
 - 日本では年間50～100例ほどの感染症の報告がある

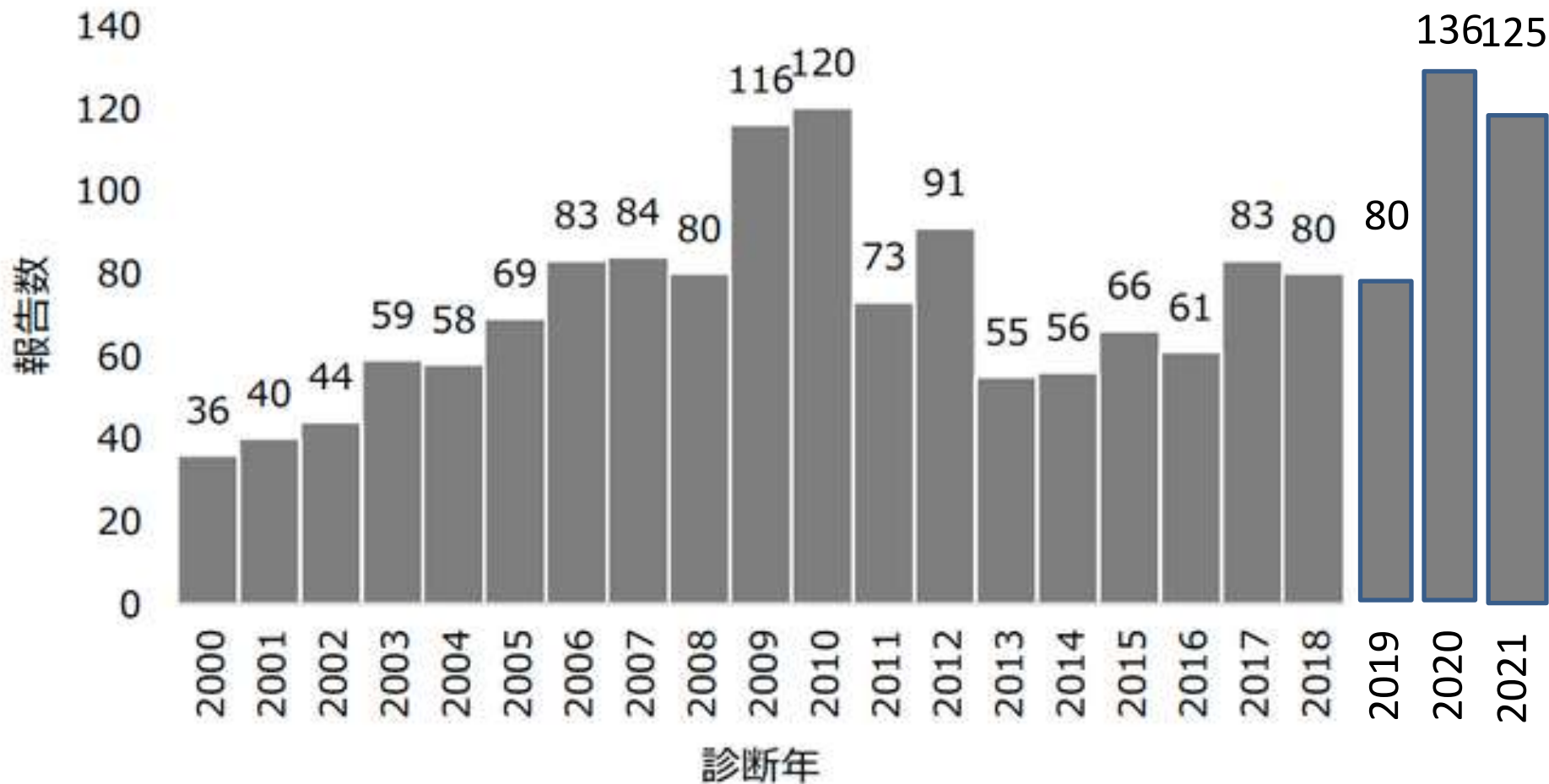
アウトブレイク調査事例(国立感染症研究所)

病原体	地域	調査年	感染・保菌者
セラチア	大阪府堺市	2000年	8
セラチア	東京都世田谷区	2000年	24
C型肝炎	埼玉県深谷市	2002年	14
セラチア	群馬県太田市	2002年	6
VRE	福岡県北九州市	2002年	50
VRE	山口県	2004年	11
VRE	山梨県	2004年	24
VRE	鳥取県米子市	2004年	7
VRE	京都府京都市	2005年	80
MDRP	埼玉県	2006年	150
VRE	埼玉県	2007年	60
VRE	愛知県西尾市	2007年	65
<i>C. difficile</i>	滋賀県	2008年	22

VREのアウトブレイク

- 陰部に関連する処置やケア、およびそれに使用する器材・器具が伝播リスクとなる
- 処置やケアの際の接触予防策と手指衛生の徹底、器材・器具の清潔・不潔区分の徹底により、アウトブレイクは予防可能である
- 2010年代に入り、日本ではVREのアウトブレイクはほとんど報告されなくなった

感染症発生動向調査：VRE感染症

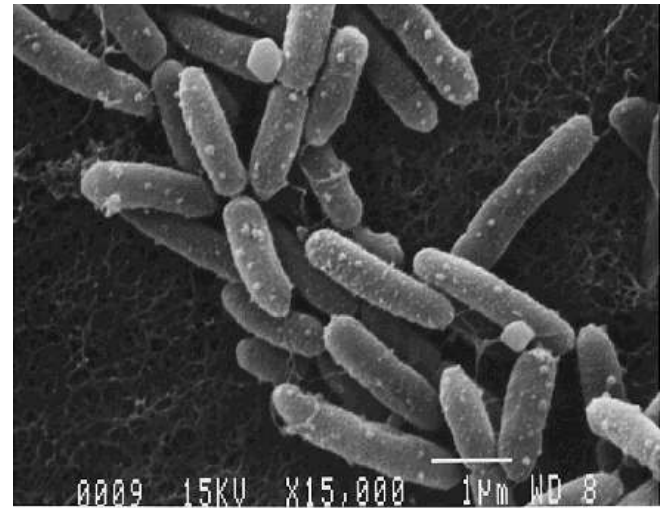


厚労省事業：JANIS検査部門

	2016年 患者数 (分離率 †)	2017年 患者数 (分離率 †)	2018年 患者数 (分離率 †)	2019年 患者数 (分離率 †)	2020年 患者数 (分離率 †)
検体提出患者数(100床あたり)	2,745,096人	2,818,296人	2,891,652人	2,972,343人	2,757,567人
		(451.6)	(447.8)	(446.8)	(406.0)※
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)	177,768人 (6.48%)	182,619人 (6.48%)	185,709人 (6.42%)	192,320人 (6.47%)	176,848人 (6.41%)
バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)
バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)	642人 (0.02%)	684人 (0.02%)	697人 (0.02%)	1,176人 (0.04%)	1,020人 (0.04%)
ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)	15,608人 (0.57%)	14,724人 (0.52%)	14,139人 (0.49%)	13,189人 (0.44%)	7,389人 (0.27%)
多剤耐性緑膿菌(MDRP)	1,655人 (0.06%)	1,410人 (0.05%)	1,082人 (0.04%)	1,099人 (0.04%)	877人 (0.03%)

緑膿菌

- グラム陰性桿菌
- 湿潤な環境に常在
 - 腸管や土壌など
- 免疫力の低下した患者や術後患者などで感染症をおこすが、健常人では滅多に起因菌になることはない
- 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) : カルバペネム、アミノ配糖体、キノロンの3系統の抗菌薬にすべて耐性
 - コリスチン、または複数の抗菌薬の組合せがある程度有効



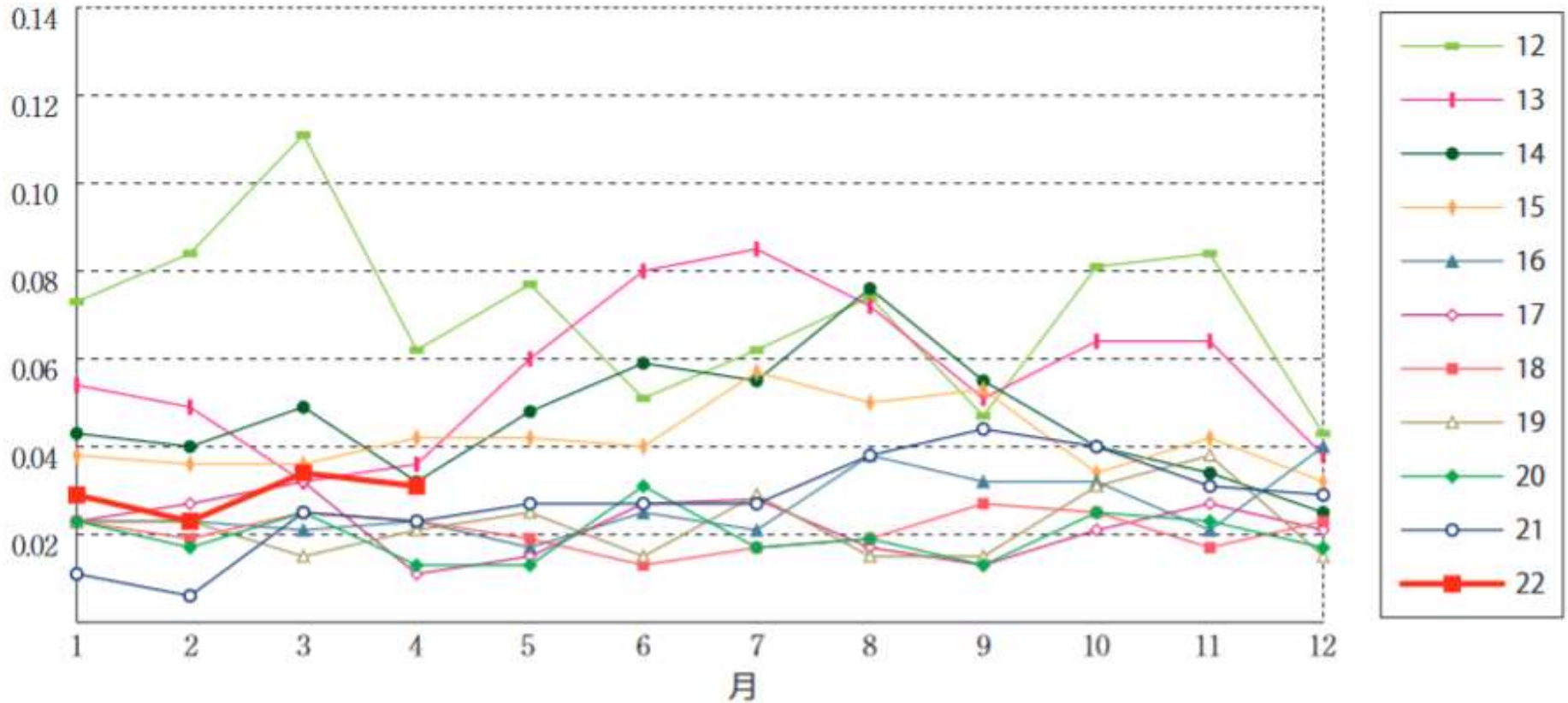
2000年代の大学病院のアウトブレイク事例

年度	大学	事例
2004年	秋田大学	心臓血管外科におけるMRSA及びVREアウトブレイク
2004年	新潟大学	耳鼻咽喉科・産婦人科でのセパシア・セラチア集団発生
2004年	大阪大学	心臓血管外科・小児外科術後患者での多剤耐性緑膿菌アウトブレイク
2004年	京都大学	血液内科における多剤耐性緑膿菌感染アウトブレイク
2005年	鳥取大学	VRE院内感染事例
2005年	金沢大学	術後輸血後HBs抗原陽転事例
2005年	長崎大学	多剤耐性緑膿菌感染症複数発生事例
2006年	高知大学	多剤耐性緑膿菌の院内感染事例
2006年	自治医科大学	<i>Bacillus cereus</i> 血流感染症アウトブレイク
2006年	神戸大学	心臓血管外科におけるMRSAアウトブレイク
2007年	大阪大学	気管支鏡を介した多剤耐性緑膿菌アウトブレイク
2008年	札幌医科大	高度救命救急センターにおける多剤耐性緑膿菌感染多発事例
2008年	山梨大学	多剤耐性緑膿菌多発検出事例
2009年	岐阜大学	心臓血管外科手術後縦隔炎多発事例
2009年	山口大学	心臓外科における術後縦隔洞炎多発事例
2010年	藤田保健衛生大学	多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> 複数検出事例

MDRPのアウトブレイク

- 原因は比較的共通している
 - 水廻りの清潔保持の不徹底
 - 尿や関連器具の取扱いの不適切さ
 - 熱傷患者の洗浄用ベッドの乾燥不十分
- これらの対策が各施設で行われるようになり、2010年代に入ってMDRPの集団発生はほとんど起こらなくなった

感染症発生動向調査 日本のMDRP感染症



2012年頃は月0.07件(年1件)、以後漸減し、
現在は月0.03件(年0.4件)

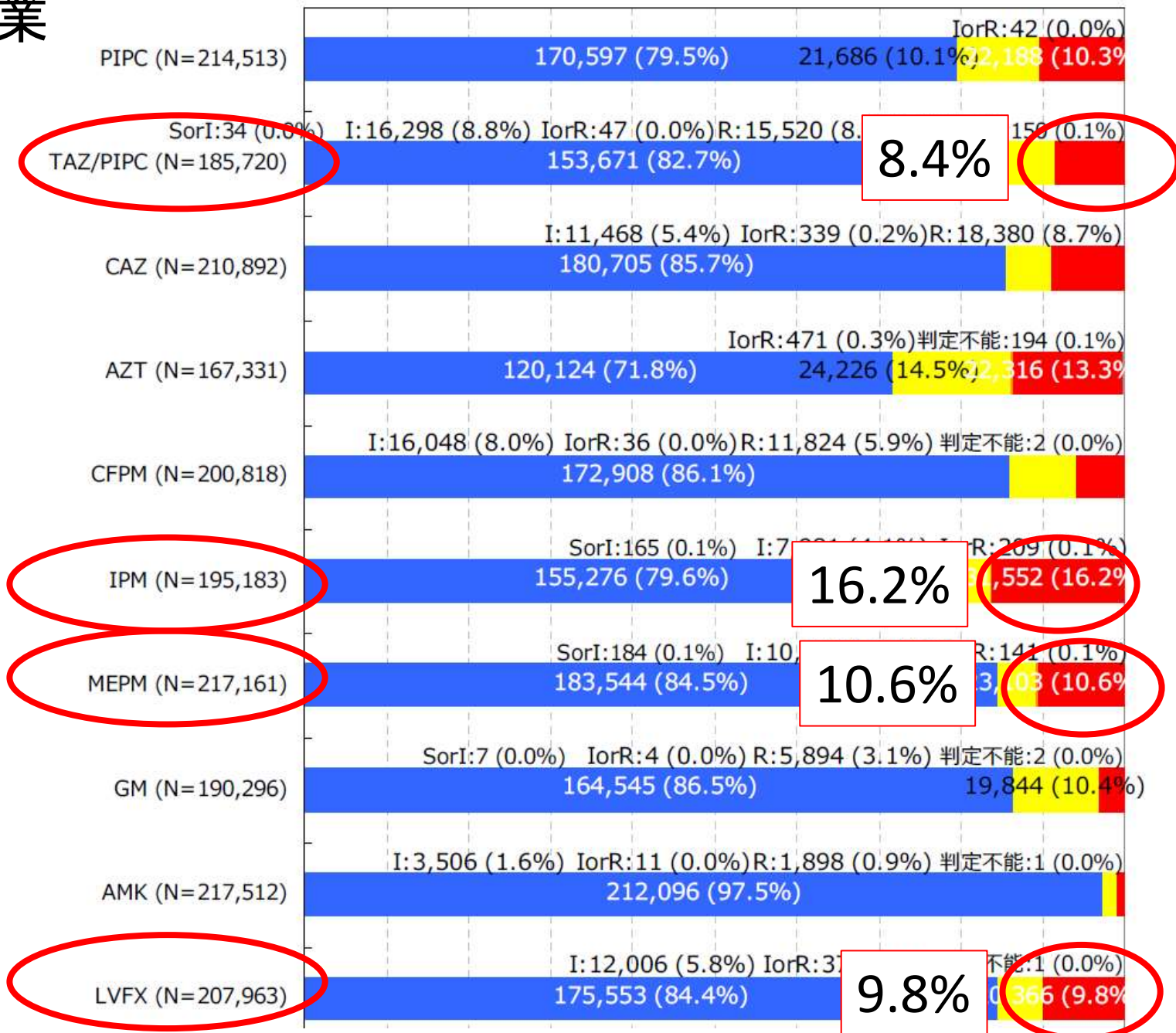
全国の500箇所の定点医療機関から報告

厚労省事業：JANIS検査部門

	2016年 患者数 (分離率 †)	2017年 患者数 (分離率 †)	2018年 患者数 (分離率 †)	2019年 患者数 (分離率 †)	2020年 患者数 (分離率 †)
検体提出患者数(100床 あたり)	2,745,096人	2,818,296人 (451.6)	2,891,652人 (447.8)	2,972,343人 (446.8)	2,757,567人 (406.0)※
メチシリン耐性黄色ブ ドウ球菌(MRSA)	177,768人 (6.48%)	182,619人 (6.48%)	185,709人 (6.42%)	192,320人 (6.47%)	176,848人 (6.41%)
バンコマイシン耐性黄 色ブドウ球菌(VRSA)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)
バンコマイシン耐性腸 球菌(VRE)	642人 (0.02%)	684人 (0.02%)	697人 (0.02%)	1,176人 (0.04%)	1,020人 (0.04%)
ペニシリン耐性肺炎球 菌(PRSP)	15,608人 (0.57%)	14,724人 (0.52%)	14,139人 (0.49%)	13,189人 (0.44%)	7,389人 (0.27%)
多剤耐性緑膿菌 (MDRP)	1,655人 (0.06%)	1,410人 (0.05%)	1,082人 (0.04%)	1,099人 (0.04%)	877人 (0.03%)

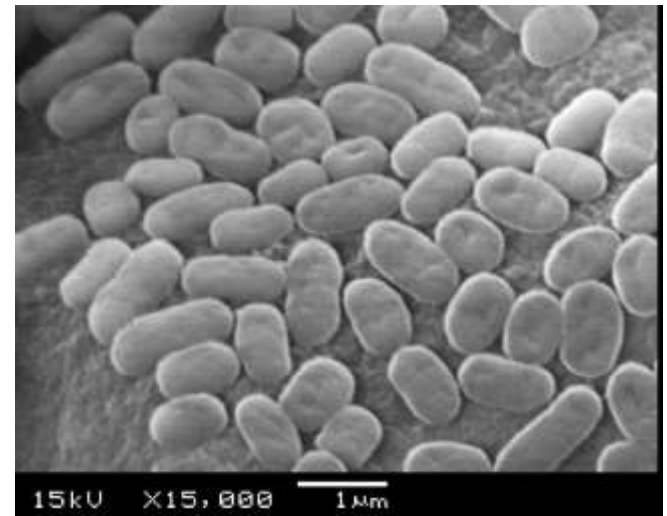
厚労省事業 JANIS 検査部門 2019年 緑膿菌

■感性(S) ■ SorI ■ 中間(I) ■ IorR ■ 耐性(R) ■ 判定不能



アシネトバクター

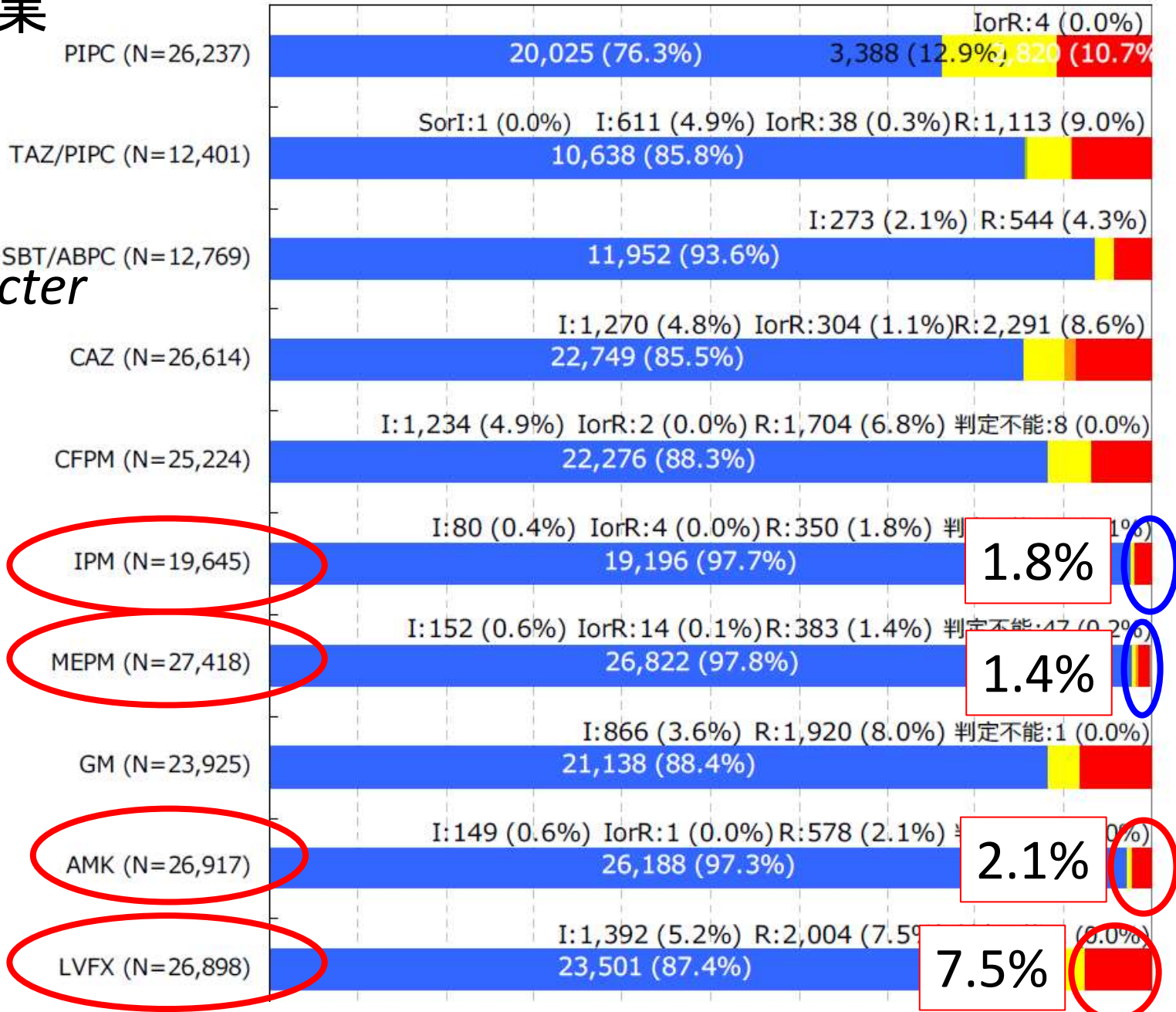
- グラム陰性桿菌
 - 短桿菌、球菌と間違えやすい
 - 環境や土壌に広く生息
 - 健常人の皮膚にもしばしば常在
- 免疫力の低下した患者、術後患者などで感染症をおこすが、健常人では滅多に起因菌になることはない
- もともと抗菌薬への感受性は悪い
 - ペニシリン・セフェムは耐性
- 多剤耐性アシネトバクター(MDRA):カルバペネム、アミノ配糖体、キノロンの3系統の抗菌薬にすべて耐性
 - チゲサイクリン、コリスチン、スルバクタムがある程度有効
 - 日本で年間数件～数十件の感染症の報告(5類全数)



	2016年 患者数 (分離率 †)	2017年 患者数 (分離率 †)	2018年 患者数 (分離率 †)	2019年 患者数 (分離率 †)	2020年 患者数 (分離率 †)
検体提出患者数(100床 あたり)	2,745,096人	2,818,296人 (451.6)	2,891,652人 (447.8)	2,972,343人 (446.8)	2,757,567人 (406.0)※
メチシリン耐性黄色ブ ドウ球菌(MRSA)	177,768人 (6.48%)	182,619人 (6.48%)	185,709人 (6.42%)	192,320人 (6.47%)	176,848人 (6.41%)
バンコマイシン耐性黄 色ブドウ球菌(VRSA)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)
バンコマイシン耐性腸 球菌(VRE)	642人 (0.02%)	684人 (0.02%)	697人 (0.02%)	1,176人 (0.04%)	1,020人 (0.04%)
ペニシリン耐性肺炎球 菌(PRSP)	15,608人 (0.57%)	14,724人 (0.52%)	14,139人 (0.49%)	13,189人 (0.44%)	7,389人 (0.27%)
多剤耐性緑膿菌 (MDRP)	1,655人 (0.06%)	1,410人 (0.05%)	1,082人 (0.04%)	1,099人 (0.04%)	877人 (0.03%)
多剤耐性アシネトバク ター属(MDRA)	130人 (0.00%)	80人 (0.00%)	99人 (0.00%)	98人 (0.00%)	92人 (0.00%)

厚労省事業 JANIS 検査部門 2019年 *Acinetobacter*

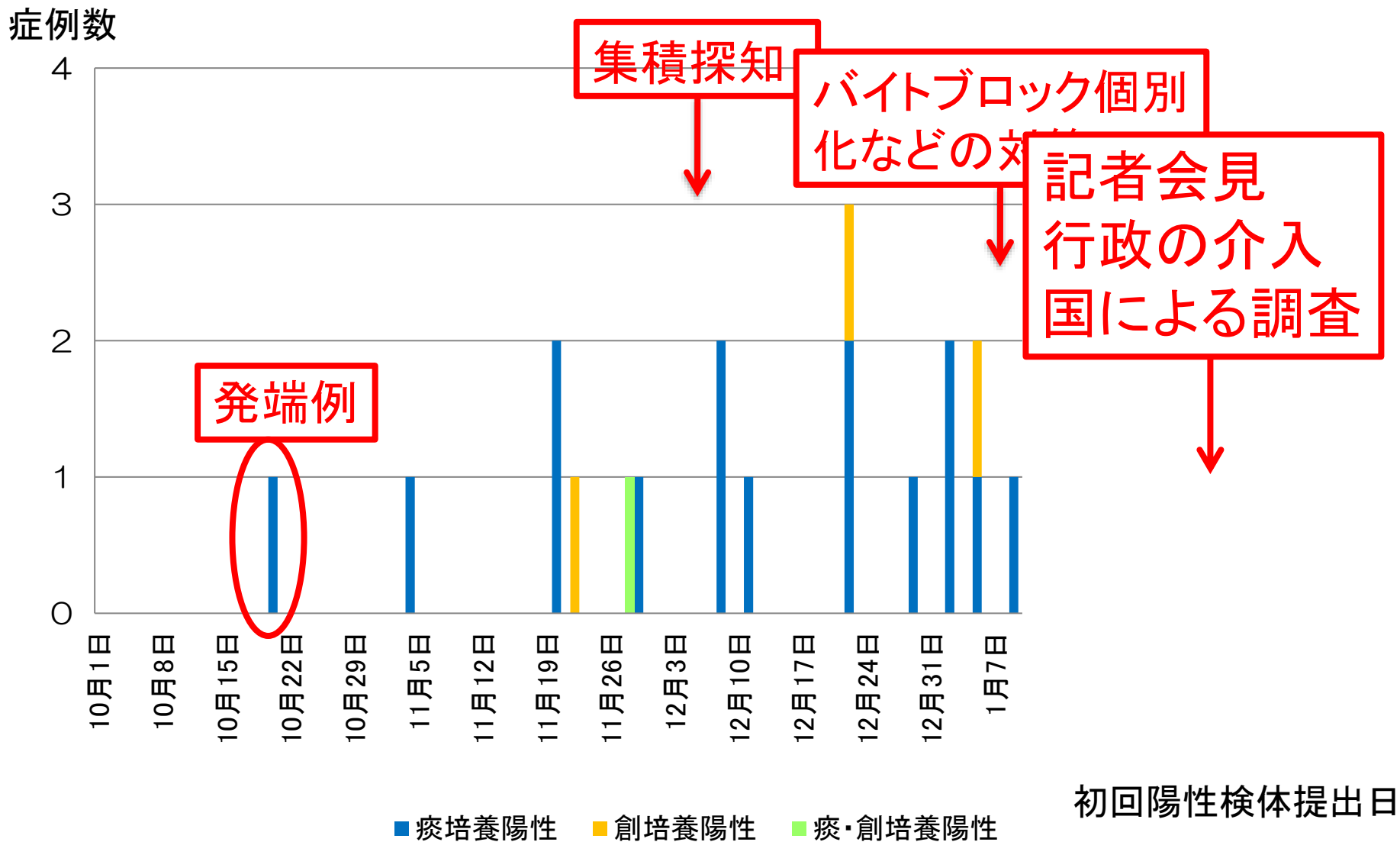
■ 感性(S) ■ SorI ■ 中間(I) ■ IorR ■ 耐性(R) ■ 判定不能



多剤耐性アシネトバクター(MDRA) のアウトブレイク

- 2009年 九州地方の大学病院
- 2010年 東京の大学病院
- 2010年 中部地方の大学病院
- 2012年 東京の大学病院
- 同年 茨城県の大規模病院
- 同年 群馬県の療養型病院
- 2014年 中部地方の大学病院
- 2018年 九州地方の大学病院
-など

MDRA検出状況と病院の取り組み



器材だけでなく環境からもMDRA検出

場所	日時	主な検査場所・器具	検査数	検出数	菌検出場所・器具
ER	12/19	A,B,Cユニット、汚物処理室の患者・水周り、使用済みバイトブロック	72	4	ベッド柵、流し台表面 バイトブロック
	1/8,14	消毒済みバイトブロック	29	4	バイトブロック
	1/20	物置、汚物室、カルテなど	48	3	ベッド柵、床頭台
	1/29	包交車、救急カート、内視鏡	104	0	
5南	1/21	ナースステーション、ICU、処置室、汚物室、個室の患者・水周り	36	5	流し台表面(汚物室、処置室、個室)、 処置カート、氷枕
5東	12/26	個室、処置室、汚物処理室の患者・水周り	30	6	ベッド柵、テーブル、流し表面、ナースコール、汚物処理室水道蛇口
	1/21	個室、処置室、汚物処理室の患者・水周り	30	1	個室水道蛇口
形成外来	2/4	水周り、包交車、パソコン、電話受話器	52	0	
5北,4北,3西	2/9	流し、包交車、ドアノブ	14	0	

Ability to cause outbreaks

The rising incidence of multidrug-resistant *A baumannii* infections in health-care settings may in part be attributed to the ability of this organism to cause outbreaks.²⁴

Acinetobacter spp are able to survive on dry inanimate surfaces for a prolonged time. Most studies have reported survival of about 1 month,²⁵⁻²⁸ although survival for up to 5 months has been noted.²⁹ Furthermore, *A baumannii*

乾燥した環境で数ヶ月生きる

attach to human epithelial cells through imbricate or lipopolysaccharide side chains, bind to salivary mucins,³¹ and develop biofilm in contact with plastic or glass surfaces.³⁰ The latter property may be of particular clinical relevance regarding catheter-associated infections.³² Last but not least, resistance to antimicrobial agents is one of the most important factors for the perpetuation of acinetobacter infections in health-care settings.^{30,33,31}

患者の療養環境、ドア取っ手、パソコンのキーボードなどあらゆる物が汚染源になりうる

the case that surveillance cultures or epidemiological typing methods have not provided adequate information on the modes of spread of *A baumannii*.⁴⁵

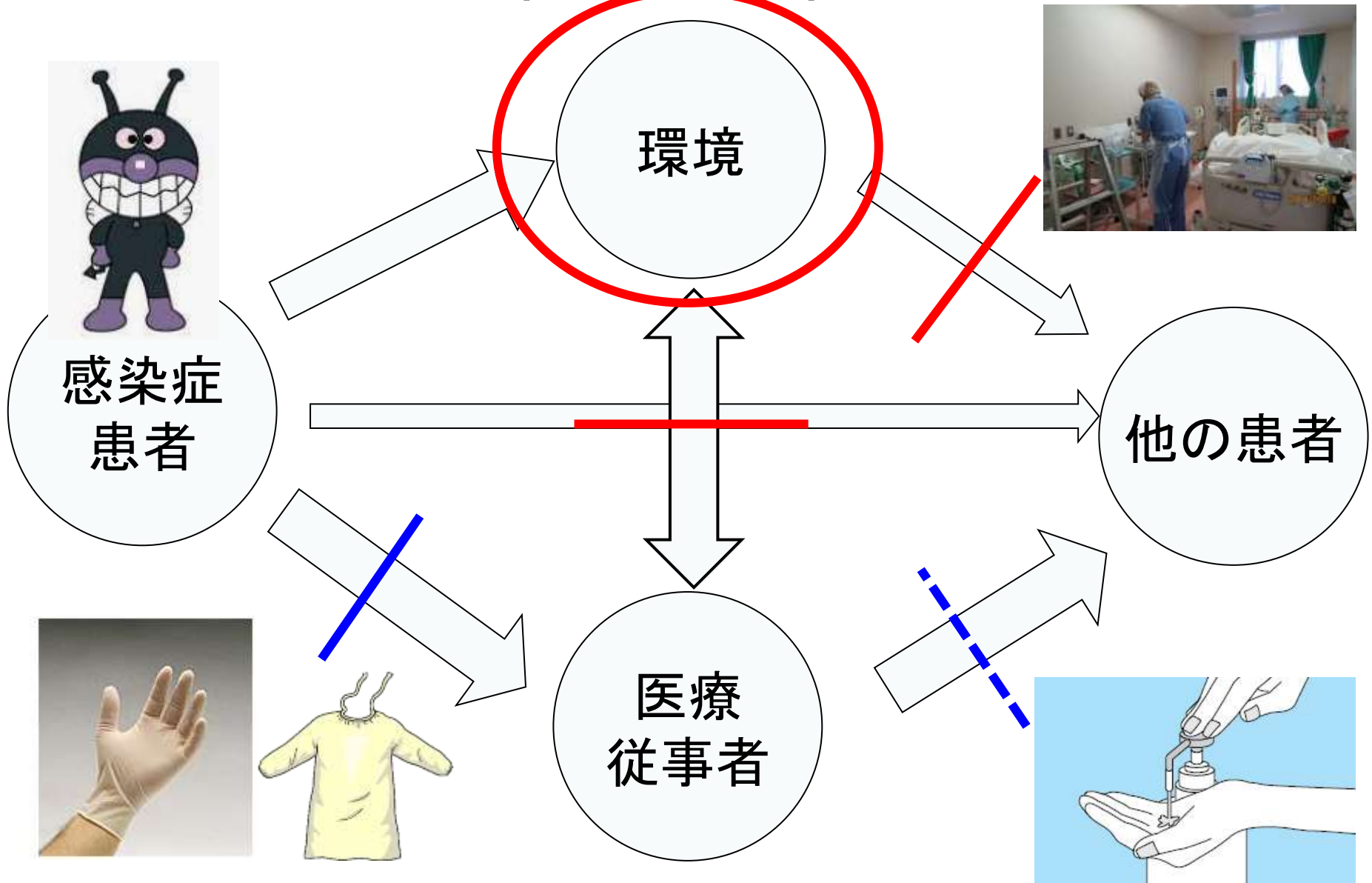
Potential common sources

Colonisation of the inanimate hospital environment is of great importance for the transmission of multidrug-resistant *A baumannii* in institutions during outbreaks.^{46,47}

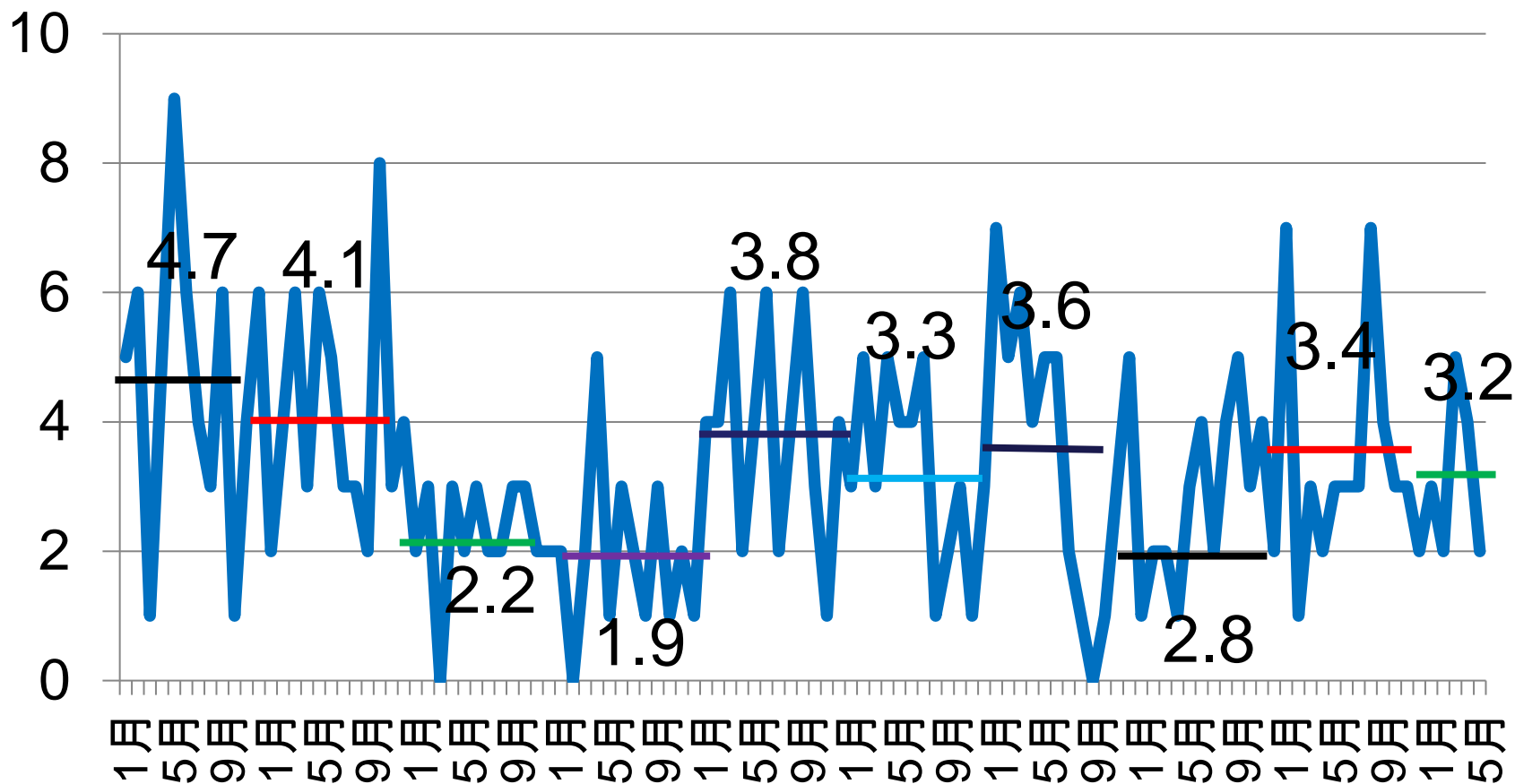
Colonisation can be facilitated by the spread of droplets on opening the respiratory circuit of mechanical ventilators.⁴⁸⁻⁵¹ Environmental sites that are most likely to be colonised are those in the vicinity of affected patients^{49,52}—for example, fomites such as feather pillows, bed linen, and surrounding curtains,^{42,53} along with bedrails,³⁴⁻³⁶ bedside tables,^{36,57} water used for nasogastric feeding or ventilator rinsing,³⁸ and gas taps behind the beds.⁴² Furthermore, sites that are often touched by hands might also become colonised with *A baumannii*, such as door handles,^{42,58} computer keyboards,⁴² sinks,^{55,56} or even

equipment.⁴² In accordance, the hands of health-care personnel can be colonised with *A baumannii* strains, thus facilitating spread to patients.^{19,40,49} Health-care workers with damaged skin are at increased risk of developing hand colonisation with *A baumannii*.

耐性菌の伝播経路

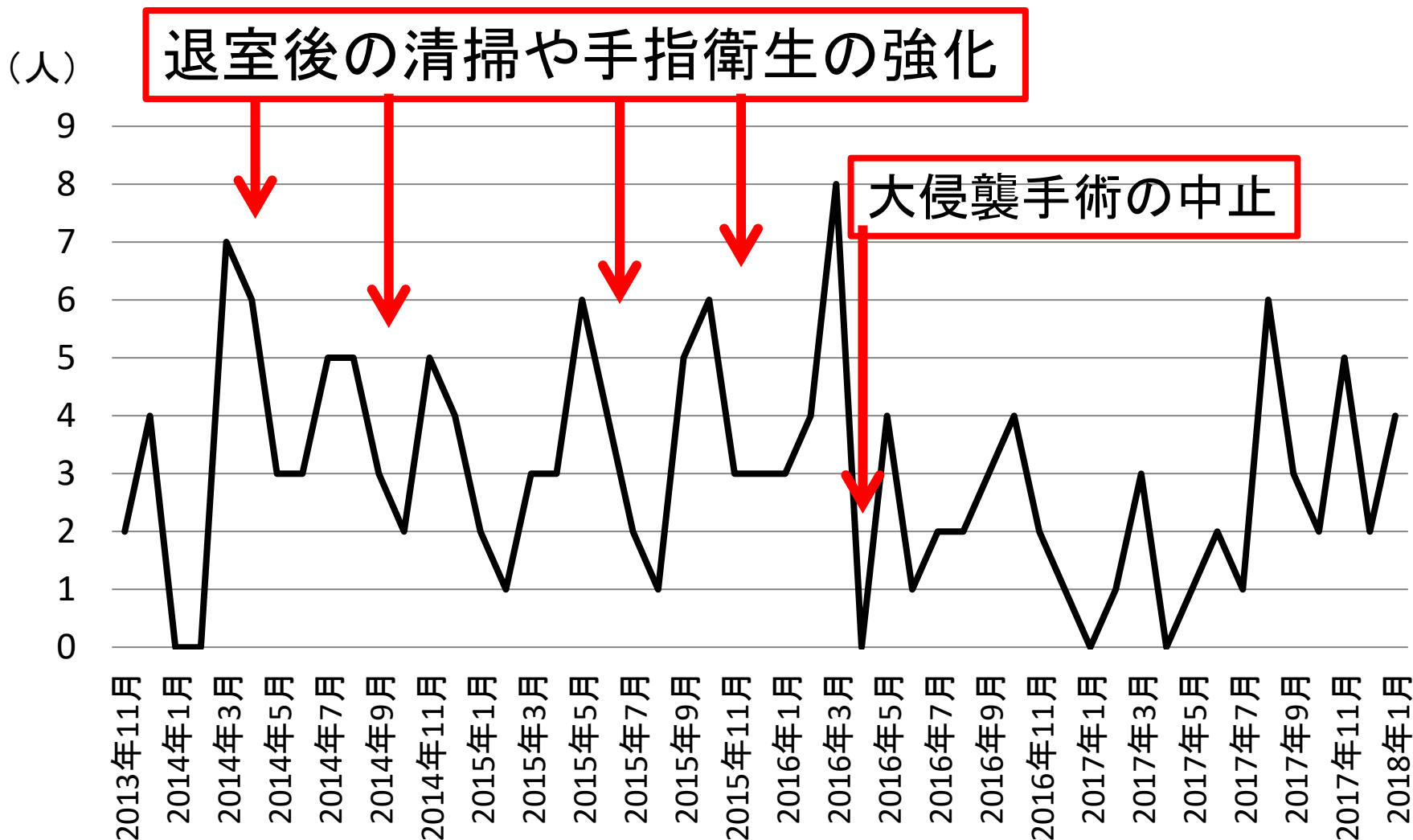


MRSA新規分離院内伝播疑い患者数 (山形大学病院)

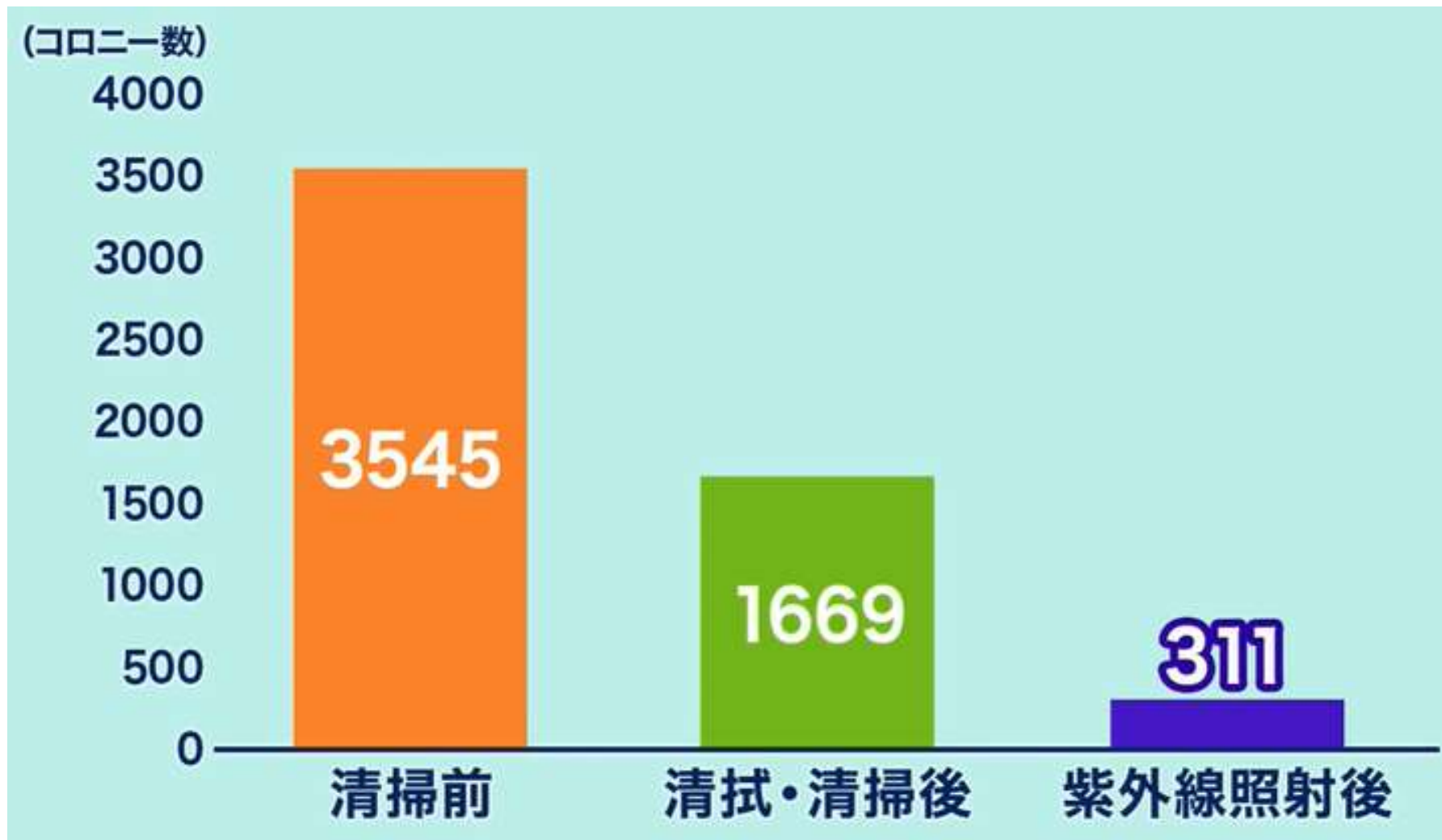


2010年 2011年 2012年 2013年 2014年 2015年 2016年 2017年 2018年 2019年

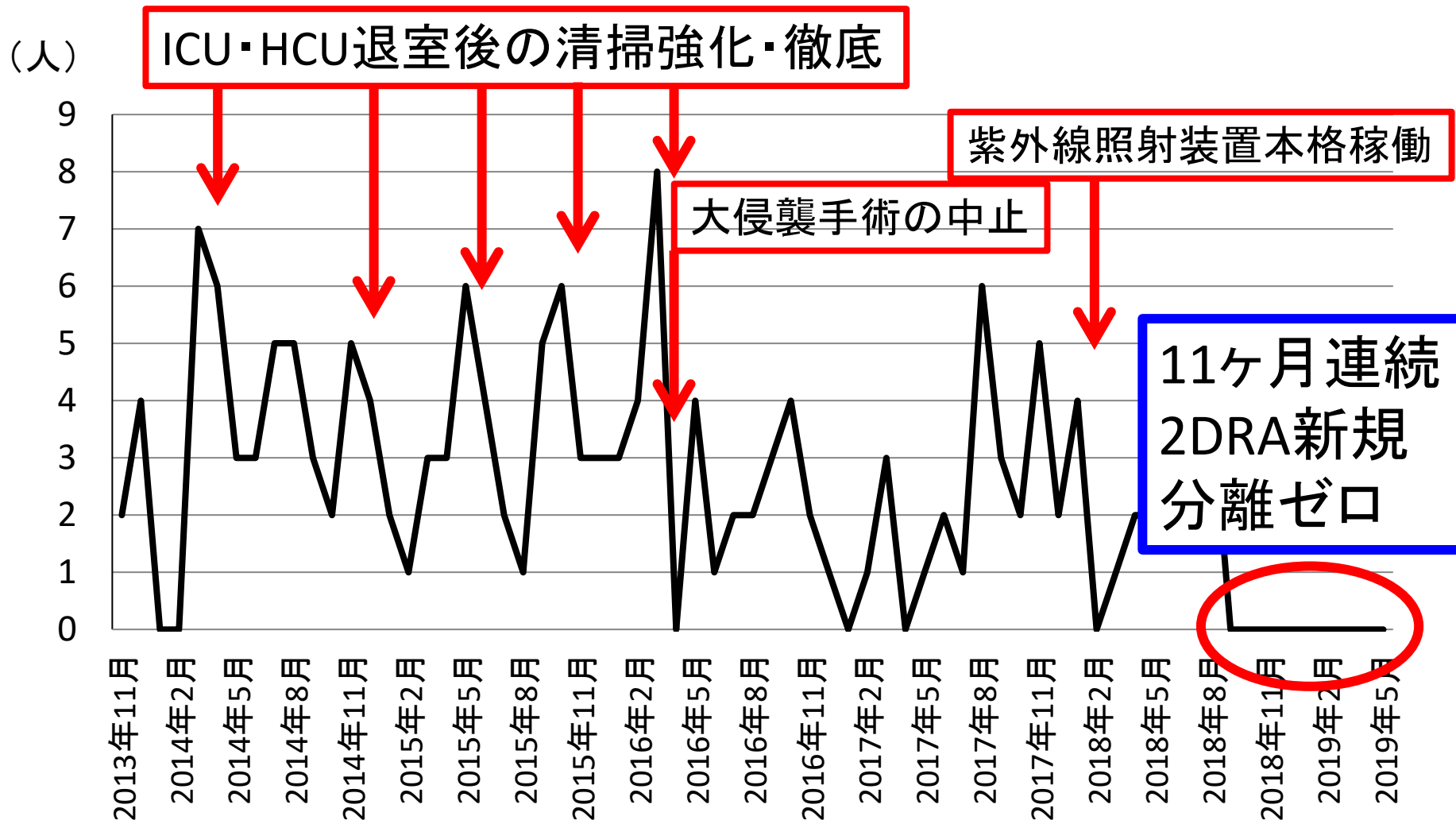
2剤耐性アシネトバクター(2DRA) 新規分離患者数の推移



清掃前、清拭清掃後、紫外線照射後のCFU (16病室、計394箇所合計)



2DRA新規分離患者数の推移

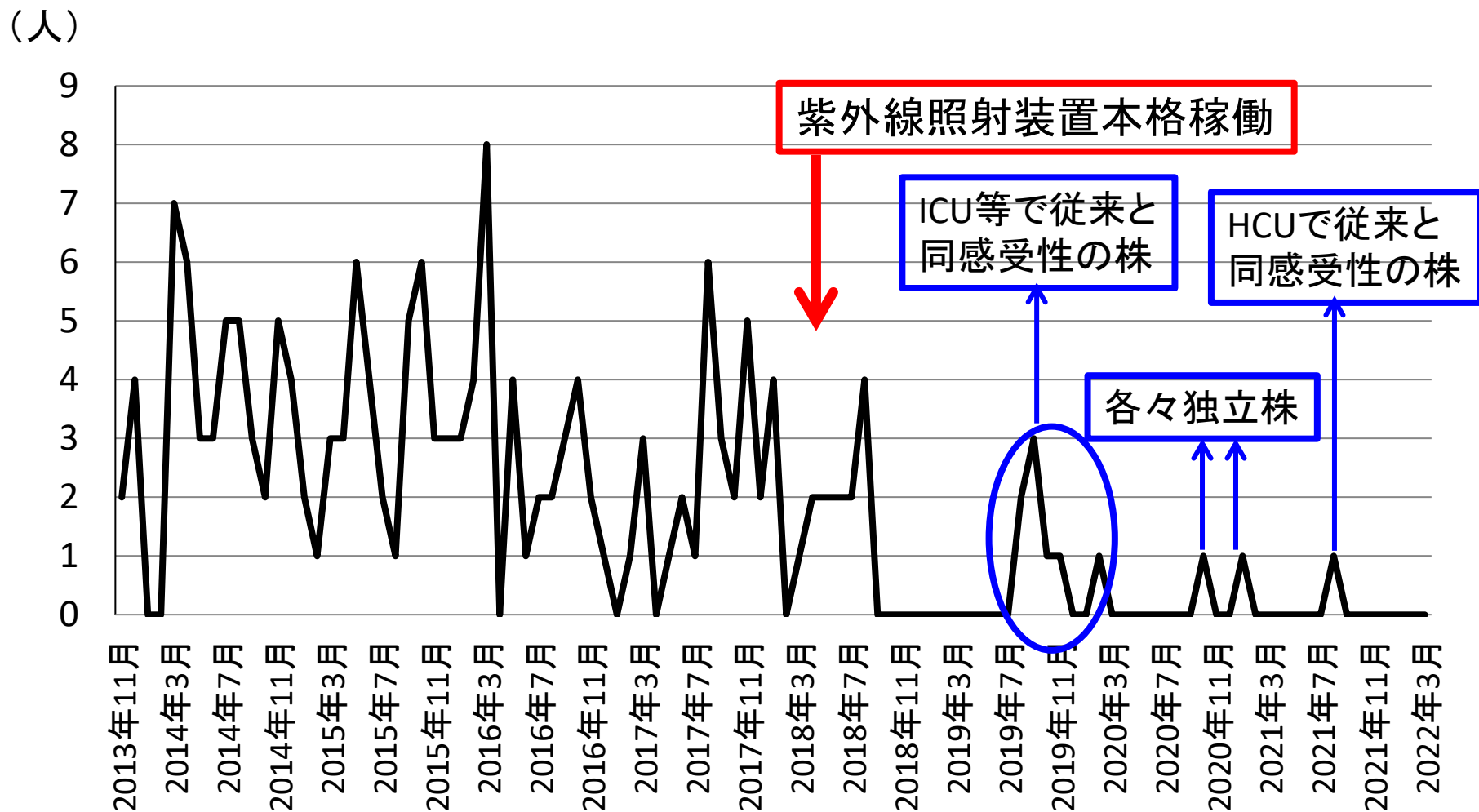


紫外線照射装置導入前後の MRSA・2DRA新規分離頻度

2016年8月～2018年1月 (baseline期)	ICU MRSA	HCU MRSA	ICU・HCU以外 MRSA	ICU 2DRA	HCU 2DRA	ICU・HCU以外 2DRA
新規分離数	4	5	44	14	13	17
延べ入院患者日	2852	6494	309512	2852	6494	309512
発生頻度	13.84	7.64	1.23	48.5	20.2	0.55
2018年2月～2019年2月 (介入期)	ICU MRSA	HCU MRSA	ICU・HCU以外 MRSA	ICU 2DRA	HCU 2DRA	ICU・HCU以外 2DRA
新規分離数	2	3	31	4	3	7
延べ入院患者日	2102	4554	218907	2102	4554	218907
発生頻度	9.89	6.60	1.41	18.10	6.46	0.31
発生頻度変化率	-28.5%	-13.6%	+14.6%	-62.6%	-68.0%	-43.6%

Morikane K, et al. BMC Infect Dis 2020;20:82

その後の2DRA新規分離状況



まとめ

- 薬剤耐性菌は依然として脅威である
- 集団発生の調査を通じて病原体特有の伝播リスクや制御方法が明らかにされつつある
- MDRAの伝播は原因がより複合的であり、制御しづらい
- 特に環境を意識した制御が有効であり、紫外線照射装置などの新たな技術が寄与している
- 古い技術である清拭による清掃は、新たな技術にとって変わられるものではなく、依然として環境制御の基本である