

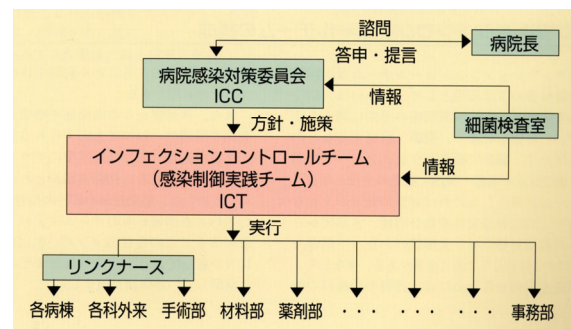


シナリオの「ねらい」:期待される学習項目

- 院内感染の定義, 院内感染に関する微生物, 院内感染と市中感染の比較
- 院内感染対策の基本的な考え方・・・感染症の3要素から見た感染対策。標準予防策と感染経路別予防策
- 院内感染対策に関わる院内組織・・・ICT, ICC, ICD/ICN. ICTの職務内容。
- 記述疫学的手法による感染症アウトブレイクの解析
- 多剤耐性菌による感染症, おもな多剤耐性菌と耐性メカニズム
- 抗菌薬の適正使用・・・3つの視点(個人防衛的・集団防衛的・社会防衛的)
- 経験的治療 (empiric therapy)・・・経験的治療の原則。

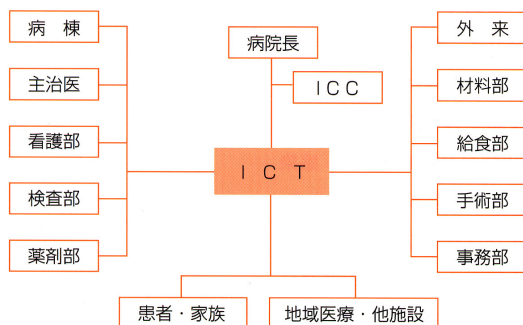
シナリオのおさらい

院内感染対策のための組織



- ★ 院内感染対策委員会: Infection Control Committee→院長の諮問機関
- ★ ICT Infection Control Team→実働部隊

ICCとICTの位置づけ



ICD (Infection Control Doctor)



ICT (Infection Control Team) の活動例

- a) サーベイランス
- ・リンクナースおよび細菌検査室との連携のもとに感染症患者・保菌患者のサーベイランスを行う
 - ・定期的ラウンドによるサーベイランスを行う
 - ・針刺し事故のサーベイランスを行う
- b) 感染対策の推進
- ・定期的ラウンドによる監視・指導をする
 - ・滅菌機器、消毒機器の管理、安全保障をする
 - ・手洗い状況の監視・指導をする
 - ・感染性廃棄物の監視をする
- c) 感染対策の評価
- ・サーベイランスの結果を解析し、実践した対策の効果を評価する
 - ・耐性菌検出状況に基づく抗生薬使用の評価をする
 - ・環境の評価をする
- d) 患者、職員の教育・啓発
- ・リンクナースとの連携のもとに、手洗い、隔離、無菌操作、消毒などにつき教育・指導する
 - ・感染制御の基本と実際につき新人をはじめとする職員教育をする
 - ・各部署の感染対策上の問題、疑問の解決にあたる
 - ・病院感染状況の広報をする
 - ・抗生薬の適正使用に関する指導・助言を行う

本シナリオでは・・・

- ①「抗生薬使用状況サーベイランス」(薬剤部からのデータ)
- ②「リンクナースからの情報提供」
- ③「耐性菌サーベイランス」(細菌検査室からのデータ)
- ④「定期的ラウンド」
- ⑤「感染症アウトブレイクへの対応」

Definitive therapy と empiric therapy

Definitive therapy

原因微生物の同定→感受性試験→有効な抗微生物薬を投与

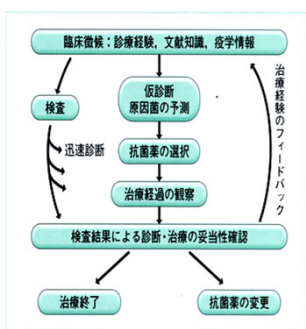
Empiric therapy

患者の背景因子(年齢, 市中感染か院内感染か, 基礎疾患の有無 etc.) から原因微生物を推定

症状, 診察所見から感染臓器を推定

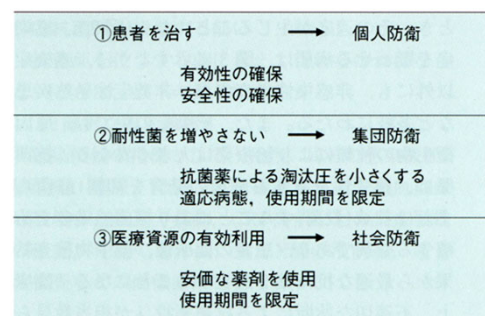
有効と考えられる抗微生物薬で治療を開始する

Empiric therapyを用いるときの注意



- ①迅速検査結果(グラム染色など)の所見を加味すること。
- ②治療効果(妥当性)を必ず確認すること。
- ③随時得られる検査結果を反映させること。
- ④耐性菌出現に留意し、広域スペクトル抗生薬は濫用しないこと。
- ⑤耐性菌サーベイランス、抗生薬使用サーベイランスを行うこと。
- ⑥経験・疫学データを積み重ね、自らの治療およびガイドライン改訂に役立てること。

抗生薬の使用に関する3つの“point of view”



MDRPの定義(感染症法による届出基準＝厚生省局長通知)

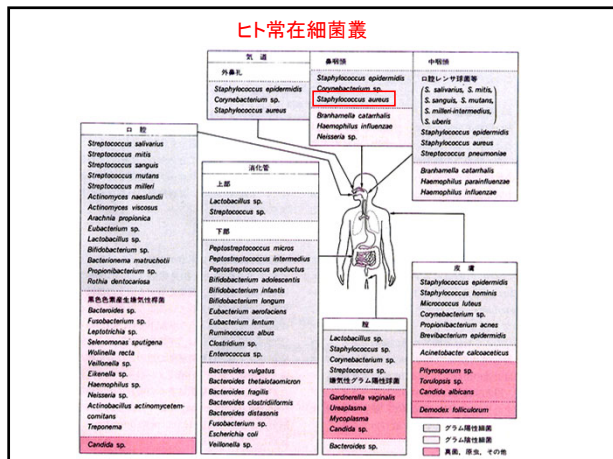
- 感染症法**
- 報告の基準
- 最新した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの。
 - 病原体の検出
 - (1) 血液、尿、痰、鼻汁、髄液など、通常は無菌的であるべき臨床検体から分離された場合(敗血症、心内膜炎、髄膜炎、脳膜炎、肺炎、骨髄炎など)で、以下の検査室での診断基準を満たすもの。
 - (2) 痰、尿、鼻汁、便など無菌的ではない検体からの分離では、感染症の原因菌と判定された場合(肺炎などの呼吸器感染症、肝・胆道系感染症、創傷感染症、腎臓病・尿路感染症、脳膜炎、細菌性中耳炎・副鼻腔炎、皮膚・軟部組織感染症など)で、以下の検査室での診断基準を満たすもの。
- 【検査室での診断基準】
- 以下の3つの条件を全て満たした場合。
- ・イミペネムムの MIC: $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ または、イミペネムムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が13 mm 以下。
 - ・アミカシンの MIC: $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ または、アミカシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が14 mm 以下。
 - ・シプロフロキサシンの MIC: $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ または、シプロフロキサシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が15 mm 以下。

Q:

患者サンプルを鏡検するとグラム陽性球菌が観察され、培養したところMRSAであった。



感染症起因菌がMRSAであるといえるか？



患者サンプルを鏡検するとグラム陽性球菌が観察され、培養したところMRSAであった。

感染症起因菌がMRSAであるといえるか？

1) 検体が本来無菌状態であるべきものである場合

→ 動静脈血、胸水、腹水、血管留置カテーテル先端など

2) 鏡検所見を詳細に検討すると常在菌と鑑別できる場合がある

○ 喀痰の場合、扁平上皮細胞と白血球数から、検体の品質が推測できる。
(Miller-JonesによるP痰・M痰の分類, Gecklerのスコア, Q値など)

○ 好中球やマクロファージなどの貪食細胞の胞体内に菌が存在する場合、起因菌である可能性は高くなる。

喀痰の品質の評価①

表 5 Miller & Jones の分類

表示方法	性 状
M 1	唾液、完全な粘性痰
M 2	粘性痰のなかに少量の膿性痰を含む
P 1	膿性部分が 1/3 以下の痰
P 2	膿性部分が 1/3~2/3 の痰
P 3	膿性部分が 2/3 以上の痰



P3痰

表 7 Geckler の分類

グループ	細胞数/1 視野 (100 倍で鏡検)	
	白血球 (好中球)	扁平上皮細胞
1	<10	>25
2	10~25	>25
3	>25	>25
4	>25	10~25
5	>25	<10
6	<25	<25



M1痰

院内感染事例の解析



“先生！ 私ら 2 人とも同じMRSAの病院感染ですか？”

院内感染事例の解析

表 1-1 細菌の型別解析法の一覧

表現型情報 phenotyping	遺伝子型情報 genotyping
1. 発現している特徴の解析 形態学 一般生化学性状 抗生物質感受性 耐薬性など 2. 化学系統学的マーカー 細胞脂防酸 局部脂質 キノン ポリアミン 細胞壁成分組成など 3. 蛋白質解析 アミノ酸配列の決定 SDS-PAGEでの細胞(細胞壁)解析 血清型別 酵素型別 (multilocus enzyme electrophoresis) など	1. DNA解析 a. 全DNA解析 DNAの構成比 (moles %G+C) 遺伝子サイズ 制限酵素切断パターン (RFLP, PFGE) DNA-DNAハイブリダイゼーションなど b. 部分DNA解析 DNAプローブ法 (リボタイピングなど) PCR法を利用したフィンガープリンティング法 (リボタイピング, ARDRA, RAPD, AFLP) DNA塩基配列決定など 2. RNA解析 塩基配列決定 (23S, 16S, 5S, tRNA) 低分子RNAプロファイルなど

ARDRA: amplified ribosomal DNA restriction analysis

RFLP: restriction fragment length polymorphisms

SDS-PAGE: sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis

院内感染事例の解析

分子疫学的手法 molecular epidemiological methods

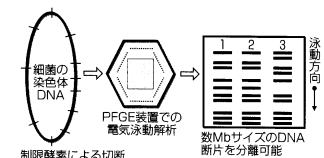
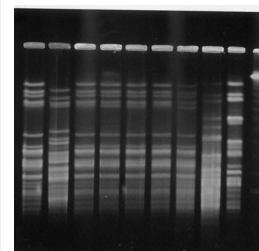
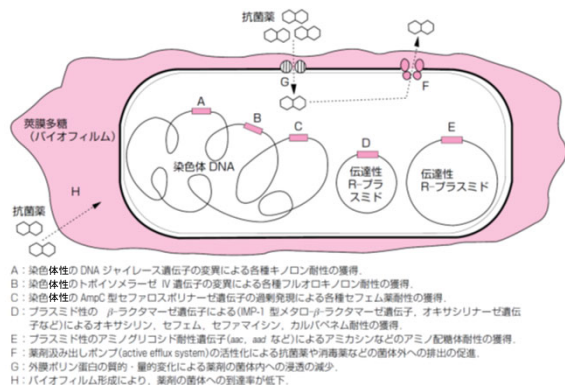


図 2-6 PFGE-RFLP解析の原理

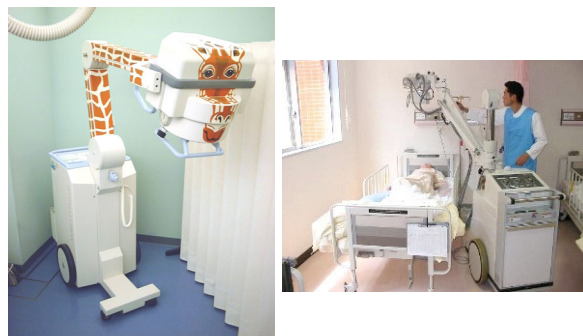
パルスフィールド電気泳動法
(DNAフィンガープリンティング)



MDRPの耐性獲得メカニズム



ポータブルエックス線撮影装置



原 著

X線撮影による伝播と推測した多剤耐性緑膿菌の院内感染事例

* 北里大学病院臨床検査部, * 北里大学東病院内科検査部, * 同 感染制御チーム, * 北里大学看護学部感染学,
 * 北里大学医学部感染学, * 同 微生物・寄生虫学

二本柳 伸¹⁾ 平田 泰良²⁾ 赤星 遼³⁾ 内山 幸信⁴⁾
 山浦 昇⁵⁾ 砂川 慶介⁶⁾ 井上 松久⁷⁾

(平成 17 年 10 月 5 日受付)
 (平成 17 年 11 月 22 日受理)

Key words: Nosocomial infection, Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*,
 Portable X-Ray device, Random amplified polymorphic DNA (RAPD)

要 旨

2004 年 9 月 18 日と 20 日の 2 日間に北里大学東病院内科病棟に入院中患者 2 名の臨床材料から薬剤感受性パターンが類似した多剤耐性緑膿菌を分離した。両菌はいずれもドネルグスキー改良型 B17 系天然地上でスチーム型の小胞体形成し、生化学的性質やメタボリックプロファイルが一致した (Sodium mercapto-acetic acid: SMA) による ClassB (metallo)- β -lactamase 産生の判定が一致した。さらに血清型別は同じ C 群であり、Random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction (RAPD) 法による分子生物学解析から同一起源性であることが強く示唆された。本菌を分離した患者の背景調査から、2004 年 9 月 18 日の 10 時 20 分と 40 分に 1 人の放射線技師により連続して行われたポータブル X 線装置の胸部腹部撮影以外には院内において伝播する機会がないことが判った。聞き取り調査の結果から、担当した放射線技師は X 線撮影時の手指消毒をまったく行っていなかったことが判明したことから X 線撮影時に伝播した院内感染事例と推測した。

(感染症誌 80: 97-102, 2006)

序 文

説、本菌の ClassB(metallo)- β -lactamase 産生の有無。

表現型 (phenotype) によるタイピング例: 薬剤感受性検査

Table 1 Disc diffusion test and Minimum inhibitory concentrations (MICs) of the multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) isolates

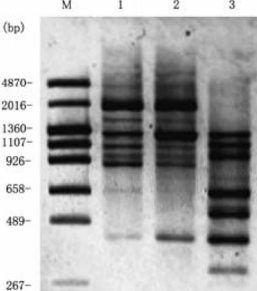
Antimicrobial agents	Isolates tested	
	Case 1	Case 2
	from sputum on October 20, 2004	from sputum on October 18, 2004
PIPC	> 64	> 64
CAZ	> 16	16
IPM	> 8	> 8
AZT	16	16
GM	> 8	> 8
AMK	> 32	> 32
MINO	> 8	8
LVFX	> 4	> 4
CPFX	6*	6*

Each value represents MIC (μ g/mL). * Disc diffusion test (mm)

遺伝子型 (genotype) によるタイピング例: RAPD

Fig. 2 Random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction of digested chromosomal DNA

M : DNA Standard Marker pHY
 Lane 1 : Isolate from sputum of case 1
 Lane 2 : Isolate from sputum of case 2
 Lane 3 : *Pseudomonas aeruginosa* of other sero type C groups



BCプレート栄研(ブレイクポイント・チェッカーボード法)

別表-2 「薬剤耐性表」

MDRP

7000-10000 (10000-100000)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP
B	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP
C	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP
D	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP
E	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP
F	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP
G	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP
H	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP	MDRP

多剤耐性菌に対し抗菌薬を2剤併用する際の相乗効果・相互作用を確認できる

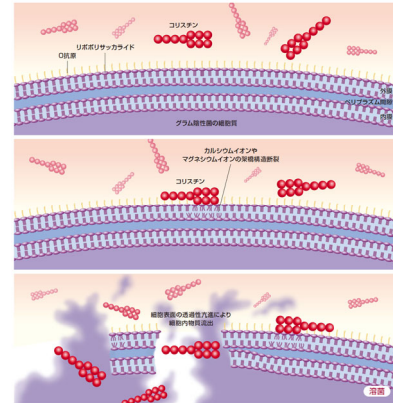
BCプレート栄研・添付文書より

コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム(オールドレブ®)



2015年5月薬価収載

コリスチンの作用機序＝グラム陰性菌外膜の障害



コリスチンの国内治験はPhase 1のみ

本剤は社団法人日本化学療法学会から「多剤耐性グラム陰性桿菌による各種感染症を効能・効果として開発すべきである」との要望が提出され、第3回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(2010年4月27日開催)において指定を受けた品目です。また、2010年4月27日に開催された独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品第1相試験開始前相談の合意に基づき、多剤耐性緑膿菌(MDRP)やその他の多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症はその性質上、患者を対象とした一定の症例数を収集する試験の実施は困難であり、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム注射剤の効能・効果などは既存の情報(成書、ガイドライン、公表論文、使用実態など)から説明可能と判断しました。

コリスチン耐性遺伝子をプラスミドで伝達する大腸菌が中国のブタから分離された

Articles

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

Yi Yuan Li*, Yong Wang*, Timothy R Walsh, Ling Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yuhai Dai, Guobao Tian, Bolet Dong, Xianhui Huang, Lin Feng Yu, Chao Gu, Hongwei Ren, Xuejie Chen, Luchan Li, Donghai He, Hongwei Zhou, Zhen Liang, Jian-Hua Li, Jianzhong Shen

Summary
Background: Until now, polymyxin resistance has involved chromosomal mutations but has never been reported via horizontal gene transfer. During a routine surveillance project on antimicrobial resistance in commercial *Escherichia coli* from food animals in China, a major increase of colistin resistance was observed. When an *E. coli* strain, SHP-5, possessing colistin resistance that could be transferred to another strain, was isolated from a pig, we conducted further analysis of possible plasmid-mediated polymyxin resistance. Herein, we report the emergence of the first plasmid-mediated polymyxin resistance mechanism, MCR-1, in *Enterobacteriaceae*.

Methods: The *mcr-1* gene in *E. coli* strain SHP-5 was identified by whole plasmid sequencing and subcloning. MCR-1 mechanism studies were done with sequence comparisons, homology modelling, and electroporation initiation mass spectrometry. The prevalence of *mcr-1* was investigated in *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains collected from five provinces between April, 2011, and November, 2014. The ability of MCR-1 to confer polymyxin resistance *in vivo* was examined in a murine thigh model.

Findings: Polymyxin resistance was shown to be singularly due to the plasmid-mediated *mcr-1* gene. The plasmid carrying *mcr-1* was mobilized to an *E. coli* recipient at a frequency of 10^{-3} to 10^{-4} cells per recipient cell by conjugation, and maintained in *E. coli* and *Providencia aeruginosa*. In an *in vitro* model, production of MCR-1 regulated the effect of colistin. MCR-1 is a member of the phosphotransferase transferase enzyme family, with expression in *E. coli* resulting in the addition of phosphocholamine to lipid A. We observed *mcr-1* carriage in *E. coli* isolates collected from 78 (15%) of 521 samples of raw meat and 166 (17%) of 981 animals during 2011–14, and in 17% of 1322 samples from inpatients with infection.

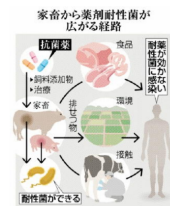
家畜飼料の抗菌薬禁止 コリスチンなど2種類

農水省、前性を懸念

2017年07月14日 15時30分



電子顕微鏡写真をもとにした薬剤耐性菌のイメージ (東京大学農学センター/James Archer氏提供)



家畜の成長を促進させるため、飼料に混ぜて使うことが認められているコリスチンなど2種類の抗菌薬について、薬の効かない薬剤耐性菌が発生し、人の健康に悪影響が出るリスクが無視できないとして、農林水産省が飼料添加物としての指定を取り消し、使用を禁止する方針を固めたことが13日、分かった。

耐性菌による死者は、世界で年間70万人に上るとの試算もあり、2016年の伊勢志摩サミットで各国は原因となる抗菌薬の適切な使用を進めることに合意した。日本での禁止は合意後初めて、抗菌薬を健康な牛や豚、鶏の飼料に少量加えて与えると、成長が早くなることがある。はっきりとしたメカニズムは分かっていないが、国内外ではこうした成長促進目的の利用が認められてきた。だが最近、使い過ぎで耐性菌が生まれ、食品や環境を介して人にも広がる懸念が指摘され、欧州を中心に禁止する動きが広がっている。

今回、取り消すのはコリスチンとバネジニマイシンの2種。審議会での検討を経て、本年度にも正式に決める。コリスチンは人や家畜の感染症治療薬としても承認されており、治療目的の使用は引き続き認める。食品安全委員会は農水省の検討に先立ち、家畜に抗菌薬を与えた場合のリスク評価を実施

佐賀新聞Liveより