

多剤耐性アシネトバクターに対する 感染制御策の経験より

平木 洋一[†] 益田 洋子¹⁾ 吉田真由美²⁾ 河野 文夫³⁾ 第69回国立病院総合医学会
(平成27年10月2日 於札幌)

IRYO Vol. 70 No. 8/9 (367-371) 2016

要旨

多剤耐性アシネトバクター (Multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: MDRA) の院内伝播に対する感染制御策と感染症治療の経験をもとに、伝播予防策および治療に使用した抗菌薬について報告する。感染症の原因となる薬剤耐性菌などの検出が疑われた場合、細菌検査の結果確定を重視するより、疑いの段階であっても早期の隔離予防策を図り、全職員へ現状の情報伝達や、日常的な手指衛生の周知徹底と改善が院内伝播の拡大を防止する感染制御策であると考えられる。また、MDRAに限らず、薬剤耐性菌などの院内伝播を抑制するための、監視体制、サーベイランス、現場への介入および教育などを有効に実践していく組織づくりがなによりも不可欠と考えられた。

キーワード 感染制御策, 手指衛生, 多剤耐性アシネトバクター, 伝播予防策

序 文

多剤耐性アシネトバクター (Multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: MDRA) の耐性機構は、主に OXA-type の β -ラクタマーゼを産生することでカルバペネムに対し耐性を示す。本邦ではまれであるが、海外からの MDRA の突然の伝播にともなったアウトブレイクの報道も散見されており、突然の伝播に対応できる感染制御策を図ることは重要な課

題である。さらに本邦では MDRA に対する感染制御策は確立されておらず、その対応が望まれているところである。このような状況の中で、国立病院機構熊本医療センター (当院) においても海外から流入したと考えられる MDRA が検出され、迅速な院内伝播の防止策を図るとともに、全職員に情報を伝達することでアウトブレイクを未然に防止することができた。そこで、検出された MDRA の特徴を含め、当院で実施した院内伝播の感染制御策について

国立病院機構別府医療センター 薬剤部, 国立病院機構熊本医療センター 1) 感染制御室, 3) 血液内科, 2) 熊本大学病院 看護部 †薬剤師

著者連絡先: 平木洋一 国立病院機構別府医療センター薬剤部 〒874-0011 大分県別府市大字内竈1473番地
e-mail: hirakiyoichi@hosp.go.jp

(平成28年12月28日受付, 平成28年6月10日受理)

Experience of the Infection Control Approach against Multi-drug Resistant *Acinetobacter baumannii*
Yoichi Hiraki, Yoko Masuda¹⁾, Mayumi Yoshida²⁾ and Fumio Kawano³⁾, Department of pharmacy, NHO Beppu Medical Center, 1) Department of infection control unit, 3) Department of haematology, NHO Kumamoto Medical Center, 2) Department of Nursing, Kumamoto University Hospital

(Received Dec. 28, 2015, Accepted Jun. 10, 2016)

Key Words: infection control measures, finger health, multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, prevention of infectious diseases transmission

病棟	患者	菌株	年		2011												2012												2013								転帰
			月	日	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8									
A病棟	A	MDRA-1			●	→	→																					転院									
	B	MDRA-2	→	→	→	●	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	在院									
	C	MDRA-3					→	●	→																			死亡 ^{a)}									
	D	MDRA-4	→	→	→	→	→	→	●	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	死亡 ^{a)}									
B病棟	E	MDRA-5																		→	●	→	→					軽快退院									
	F	MDRA-6																		→	●	→	→					転院									

図1 入院期間とMDRAの検出時期および転帰

→：入院期間、●MDRAが検出された時期、a) 感染症に起因しない疾患が原因の死亡。

検討を行ったので報告する。

材料と方法

1. 対象とした事例

2011年10月、A氏(男性)が旅行先の中国で脳梗塞を発症し、同国の医療施設で入院加療された。その後、日本での治療を希望され当院に緊急搬送され入院加療となった。入院後に臨床検査科細菌室からInfection control team (ICT)へ喀痰からMDRA検出の可能性があるとの連絡があり、後日、MDRA(MDRA-1)の確定がされた。同年12月、同じ病棟に入院していたB氏(男性)の喀痰からMDRA(MDRA-2)が、2012年2月にC氏(男性)の尿からMDRA(MDRA-3)が、同年4月にD氏(男性)の喀痰からMDRA(MDRA-4)が約2カ月毎に検出された。その後2012年9月に、フロアーは同じ階であるB病棟に入院中のE氏(女性)の創部浸出液からMDRA(MDRA-5)が、同じB病棟のF氏(男性)の喀痰からMDRA(MDRA-6)が検出された。E氏を除く5人の患者に感染兆候は認められず、保菌状態であったため抗菌薬による治療は実施されなかった。E氏はMDRAによる皮膚軟部組織感染症を発症したが、ampicillin-sulbactamとmeropenemの併用療法で軽快され、その後E氏からMDRAの検出は認められていない(図1)。

2. 国立感染症研究所への連絡ならびにゲノム解析の依頼

国立感染症研究所でPulsed-field gel electrophoresis(PFGE)によるゲノム解析を行った。また、OXA-

type plasmidの有無およびMultilocus sequence typing (MLST)の解析依頼を行った。なお、菌体の院外への持ち出しについては、熊本医療センター倫理委員会の承認(No. 418, H24. 11. 19)を得て実施した。

3. MDRA感染対策に関する研修会の開催

さらなるMDRAの院内伝播を防止するために、職員へのMDRAについての知識・啓蒙が必要と判断し、全職員を対象に(1)当院で何がおきているのか、(2)MDRAが医療に与えるインパクトについて、(3)MDRAの特徴、(4)MDRAの感染症に使用できる薬剤はないこと、(5)スタンダードプリコーションおよびコンタクトプリコーションの遵守が重要であること等について、同じ内容で1時間の研修会を勤務時間内に3日間開催した。

結果

1. MIC測定の結果

分離されたMDRAのMIC測定の結果、ColistinではMIC=0.5 µg/mlと感受性を示し、MINOではMIC=8 µg/mlと中間感受性を示した。また、それ以外のすべての抗菌薬に対し耐性を示した。

2. MDRA検出患者の個室管理

主治医ならびに感染制御室長がMDRAの疑いがある時点で、MDRD保菌患者およびご家族に対し、患者の個室対応とMDRDが医療に及ぼすインパクトについて説明を行い、十分なインフォームドコンセントを実施し個室管理を実施した。4例目



図2 個室管理と整備した物品

(A) 人通りが最も少ない廊下の突き当たりに準備した個室。この通路に沿った部屋は閉鎖した。
 (B) MDRA 保菌者の個室につながる廊下の一番手前で整備したガウン、手袋、マスク等。

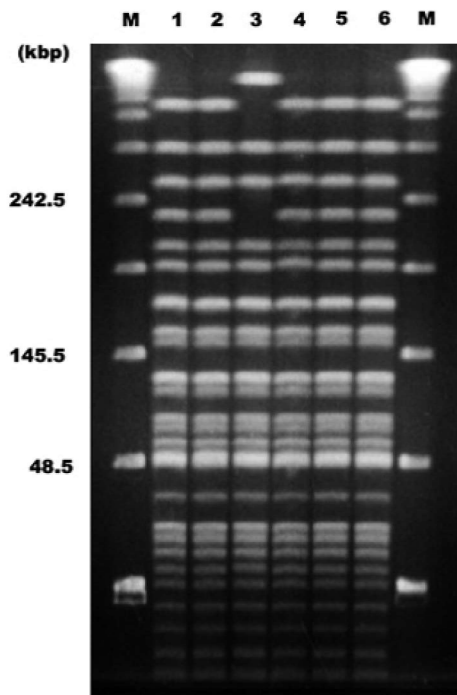


図3 パルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)によるタイピング解析結果

Lane 1 : MDRA-1, Lane 2 : MDRA-2, Lane 3 : MDRA-3, Lane 4 : MDRA-4, Lane 5 : MDRA-5, Lane 6 : MDRA-6, M ; CHEF DNA サイズ標識 (Bio-Rad).

Apal を制限酵素として用いた PFGE により分子タイピングを行った。

(MDRA-4) の検出後からは、ヒトによる伝播をさらに防止する目的で、病棟で最も人通りが少ない場所(通路の突き当たり)にある個室を使用し(図2-A)、個室に入室するスタッフは個室につながる廊下の一番手前で、ガウン、手袋、マスク等を着用し(図2-B)、治療処置を終え退室する場合は、各

個室出口に準備したゴミ袋に着用していたガウン、手袋、マスク等を廃棄し退室するように器材を整えた。また、看護スタッフが患者処置を行う場合、デイスポーザブルのエプロンを使用していたが、接触伝播を避けるためデイスポーザブルのガウンの着用を義務付けた(図2-B)。なお、個室以外の部屋から個室管理になった患者への救済処置として、院長ならびに病院幹部の了承の上で個室料金は病院負担とした。

3. PFGE によるタイピング解析の結果

制限酵素 *Apa* I で切断した PFGE の結果を図3に示す。最初に MDRA が検出された A 患者より検出された MDRA-1 (lane 1) と、他の5名から検出された菌株の PFGE パターンは、MDRA-3 (lane 3) に数本の違いが認められたが、いずれも類似のパターンを示し、すべての菌株は同一菌株由来の菌であることが明らかとなった。

4. ゲノム解析の結果

OXA-type カルバペネマーゼの遺伝子保持について、PCR 法により検討した結果を図4に示す。その結果、6 菌株のすべてにおいて *bla*_{OXA-51-like} および *bla*_{OXA-23-like} の plasmid を有していた。しかし、遺伝子上に *bla*_{OXA-51-like} のプロモーターとなる IS*Aba*1 は認められなかった。一方、*bla*_{OXA-23-like} の上流でカルバペネマーゼ産生のプロモーターとなる IS*Aba*1 が確認された。また、MLST 解析を行った結果、Sequence Type 2 (Pasteur scheme), Sequence Type 92 (Bartual scheme) と判定された。

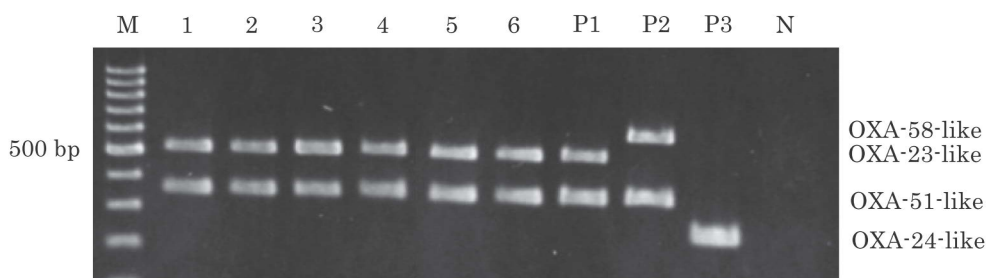


図4 カルバペネムに耐性を示す遺伝子型の解析

Lane 1 :MDRA- 1, Lane 2 :MDRA- 2, Lane 3 :MDRA- 3,
Lane 4 :MDRA- 4, Lane 5 :MDRA- 5, Lane 6 :MDRA- 6,
Lane P 1 :陽性対象 (OXA-51-like, OXA-23-like), Lane P 2 :陽性対象 (OXA-51-like, OXA-58-like),
Lane P 3 :陽性対象 (OXA-24-like), Lane N : 陰性対象, M : 100bp ladder marker.

考 察

当院において、海外からの流入によると考えられるMDRAが検出された。しかし、MDRA検出の疑いがある時点で細菌室からICTに連絡があったため、早期に個室管理が実施できた。MDRAの確定を待たず疑いの段階で個室管理を行ったこと、さらに個室管理に加え一部病棟のエリアを閉鎖しゾーニングによる管理を行ったことは、院内伝播を最小限に止め、アウトブレイクを未然に防止できたと考える。Mascineらは¹⁾、アウトブレイクを制御するためには、先制的な保菌者の隔離対策が有効であると報告しており、菌種は異なるが早期の隔離対策は、MDRAの院内伝播の抑制に寄与すると思われる。また、A病棟のMDRA保菌患者が入室した部屋に沿って一部のエリアの閉鎖を行い、院内伝播の防止に努めた(図2-A)。この閉鎖対策により、ヒトの往来を制限できたとともに、スタッフの手指衛生と个人防护具装着の意識付けが図られ、感染制御策の効果の向上につながったと思われる。

しかし、結果的に入院患者6名からMDRAが検出され院内伝播が推測された(図1)。MDRAのPFGEの結果、ゲノムパターンは6名ともすべて一致し(図3)、A氏から検出されたMDRAが院内伝播していることが明らかとなった。当院では全職員を対象としたICT主催の感染制御の講習会を年2回開催している。しかし、全職員に院内で同一菌株のMDRAが伝播している現状についての情報提供を行い、手指衛生や感染制御策について再度周知徹底させる必要があると判断し、MDRAについての研修会を開催した。その後、MDRAの伝播の報告はされていない。また、同じフロアであるが異

なるB病棟の患者(E氏、F氏)まで伝播していたことが明らかとなった。また、ヒト・アクティブ・スクリーニングでは、MDRAが検出された患者と同室であった患者からMDRAの検出は認められなかったが、環境アクティブ・スクリーニングでは、MDRAが検出され個室管理された患者の部屋のカーテン、ベッド柵からMDRAが検出された。E氏以外の患者は、performance status(PS)が4であり、自由意志で行動が不可能な患者であった。

このことより、MDRAの伝播は、患者の行動により伝播したのではなく、スタッフがMDRA保菌患者へ何らかの処置を行った時にMDRAの曝露を受け、曝露を受けたスタッフによって院内伝播された可能性が高いと考えられた。すでに承知のとおり感染症を引き起こす病原体の多くは、汚染されたスタッフの手指を介して伝播していると考えられており²⁾、病原体の伝播防止策では、スタッフの基本的な手洗いや手指消毒などの手指衛生が重要となる³⁾。とくに、スタッフの手指衛生のコンプライアンスの改善は、医療施設における感染制御策の向上のために必要不可欠な課題である。

MLST解析の結果、当院で検出されたMDRAは、世界的に流行しているInternational clone II(IC-2)であることが明らかとなった⁴⁾。さらに、カルバペネム系薬剤に対する耐性機構として、*bla*_{OXA-Aac23-like}のプラスミドを有していることが明らかとなった⁵⁾。これらの特徴を有するMDRAは最も伝播性が強く、世界各国でアウトブレイクをおこしている株であるため、今後日本に流入する可能性が最も高いMDRAと考えられる。

これらのことより、MDRAをはじめとする新型の薬剤耐性菌が疑われた場合、疑いの段階であって

も早期の隔離予防策を図り、全職員への現状の情報伝達と、日常的な手指衛生の周知徹底およびコンプライアンスとその向上が、院内伝播の拡大を防止できる感染制御策であると示唆された。

〈本論文は第69回国立病院総合医学会シンポジウム「新興・再興感染症に対する理解と備えを再確認する」において「多剤耐性アシネトバクターに対する感染制御策の経験より」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Mascini EM, Troelstra A, Beitsma M et al. Genotyping and preemptive isolation to control an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 2006 ; 42 : 739-46.
- 2) McKibben L, Horan T, Tokars JI et al. Guidance on public reporting of healthcare-associated infections: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control 2005 ; 33 : 217-26.
- 3) Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. Lancet 2000 ; 356 : 1307-12.
- 4) Diancourt L, Passet V, Nemeč A et al. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. PLoS One 2010 ; 5 : e10034.
- 5) Yang SC, Chang WJ, Chang YH et al. Prevalence of antibiotics resistance and OXA carbapenemases genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in central Taiwan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010 ; 29 : 601-4.