

医療従事者の皆様へ

「多剤耐性アシネトバクターおよびその感染症について」

1. 多剤耐性アシネトバクター (Multiple Drug-Resistant *Acinetobacter*: MDRA) の定義が決まりました*.

イミペネム	≧ 16 μg/ml
かつ	
アミカシン	≧ 32 μg/ml
かつ	
シプロフロキサシン	≧ 4 μg/ml

*ただし、上記と異なるカルバペネム系薬、あるいはフルオロキノロン系薬において同様に耐性を示す結果が得られた場合にもMDRAと判断します。定点施設において、無菌的な検体、あるいは感染症の原因菌として上記の特徴を有するアシネトバクター属細菌が分離された場合には5類感染症として届け出る必要があります。

この定義は5類感染症としての届け出基準であり、必ずしも臨床的なMDRA(治療効果との関連)、あるいは耐性疫学(耐性変異・遺伝子の有無など)とは一致しません。また、上記の定義で2剤耐性に分類される菌に対して届け出の義務はありませんが、その情報を院内感染対策に活用することはできます。これまで見られなかった2剤耐性アシネトバクターが出現・増加している場合には注意して対応することが必要です。以下、参考のためにそれぞれの定義の違いを概説します。

(1) 感染症法にもとづく届け出のための定義

MDRA 感染症は5類感染症として定点把握の対象となります。定点施設においてこの定義を満たす菌が分離された場合には、指定された機関に届け出る必要があります。現時点で、この定義を施設内の“MDRA”分離状況と院内感染対策に活用していくことができます。

(2) 治療の指標となる定義

感染部位や抗菌薬の投与量・投与回数などを参考に、感染症に対する治療効果との関連を重視して決められる定義です。基本的に抗菌薬の臨床的ブレイクポイントと一致する定義となります。

(3) 耐性遺伝子による定義

耐性菌の出現には複数のメカニズムが関与していることがあります。また同じ耐性機序であっても、菌株によってしばしば異なる薬剤感受性結果を示します。耐性疫学的定義は、それぞれの株における耐性遺伝子(因子)の有無、その集積などに関する情報をもとに決められる定義です。この定義では、たとえ薬剤感受性検査での変化が大きくなくても、遺伝子レベルの変化があればそれを区別することになります。

2. アシネトバクター属細菌および MDRA に関して、これまでの情報を整理することが必要です。

これまでに全国規模、県・地域あるいは施設ごとに多くの分離菌・抗菌薬感受性サーベイランスが実施されてきました。特に、公的機関あるいは学会がサポートするサーベイランス事業としては、厚生労働省による院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) (<http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>) および3学会合同抗菌薬感受性サーベイランス(化学療法学会、感染症学会、臨床微生物学会)が重要です。アシネトバクター属細菌に関しては、基本的にその病原性は強くなく、その多くが何らかの基礎疾患を有する宿主に日和見感染症として発症します。特に最近では、欧米を中心に人工呼吸器関連肺炎の原因として分離される頻度が高く、院内肺炎の原因の2～15%が本菌によるとの報告もあります。

表1に JANIS が報告した患者からの主要な細菌の分離症例数を示しました。2009 年の 100 万症例を超える解析ですが、黄色ブドウ球菌がもっとも多く、これに次いで大腸菌、緑膿菌、腸球菌、肺炎桿菌などが多いことが報告されています。一方、アシネトバクター属細菌は 16,320 症例(1.54%)で分離されていることがわかります。**表2**には同 JANIS の成績の中で特定の耐性菌分離患者数をまとめて示しています。MRSA が 10 万症例以上から分離されており、これに次いでフルオロキノロン耐性大腸菌、カルバペネム耐性緑膿菌、ペニシリン耐性肺炎球菌などが多いことがわかります。多剤耐性アシネトバクターに関しては、2009 年ではわずかに 32 例が報告されているだけでした。また**図1**に 2009 年にアシネトバクター・バウマニとして報告された菌の抗菌薬感受性成績をまとめて示しました。PIPC におけるR(耐性)と I(中間)の割合がもっとも高く(14%、16%)、これに次いで CFPM(11%、8%)、GM(11%、4%)、LVFX(10%、5%)における耐性頻度が高いことがわかります。一方、IPM/CS、MEPM に低感受性を示す株の割合はそれぞれ 2%、1%、AMK では 3%、1%であると報告されています。

図2に医学部大学病院において2006年～2010年に分離された332株のアシネトバクター・バウマニの抗菌薬感受性分布を示しました。限られた菌株数における成績ですが、IPM/CS、MEPM などのカルバペネム系薬に耐性を示す株の頻度は低く、ほとんどの株に対して MIC は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示していることがわかります。また AMK、GM などのアミノグリコシド系薬においても同様に、その多くは MIC 2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、CPFX においても約 90%の株が MIC 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示しています。この成績はあくまでも1施設のデータですが、前述した JANIS の全国規模サーベイランスの成績と良く相関する成績が示されています。このような情報を把握しながら、自分たちの施設はどのような状態であるのか、問題となるような菌が増加していないかなどを監視していくことが重要になります。

表1

院内感染対策サーベイランス公開情報 検査部門
2009年報(1月～12月)

4.主要菌分離患者数と全医療機関の分離率分布

	*2009年 1～3月	*2009年 4～6月	*2009年 7～9月	*2009年 10～12月	*2009年 合計	全医療機関(2009年)の 分離率分布
検体提出患者数	279,071	284,468	282,571	282,765	1,056,555	
S. aureus	48,789 (17.48%)	47,837 (16.82%)	47,753 (16.90%)	47,438 (16.78%)	180,184 (17.05%)	4.41 16.89 71.03 □ □
S. epidermidis	12,890 (4.62%)	13,483 (4.74%)	14,065 (4.98%)	12,751 (4.51%)	51,223 (4.85%)	0.00 3.29 40.12 □ □
S. pneumoniae	7,301 (2.62%)	8,811 (3.10%)	6,645 (2.35%)	8,594 (3.04%)	30,222 (2.86%)	0.00 2.10 22.55 □ □
E. faecalis	16,172 (5.79%)	16,296 (5.73%)	15,879 (5.62%)	15,543 (5.50%)	61,113 (5.78%)	0.00 4.98 23.81 □ □
E. faecium	4,838 (1.73%)	5,083 (1.79%)	4,585 (1.62%)	4,737 (1.68%)	18,248 (1.73%)	0.00 1.41 18.79 □ □
E. coli	30,353 (10.88%)	31,197 (10.97%)	31,174 (11.03%)	29,495 (10.43%)	116,227 (11.00%)	0.35 10.80 32.33 □ □
K. pneumoniae	13,138 (4.71%)	13,523 (4.75%)	17,419 (6.16%)	15,725 (5.56%)	56,924 (5.39%)	0.00 5.53 20.45 □ □
Enterobacter属	8,445 (3.03%)	9,600 (3.37%)	12,739 (4.51%)	10,472 (3.70%)	39,349 (3.72%)	0.00 3.22 14.46 □ □
S. marcescens	3,819 (1.37%)	3,804 (1.34%)	4,460 (1.58%)	4,055 (1.43%)	15,248 (1.44%)	0.00 1.25 21.82 □ □
P. aeruginosa	20,456 (7.33%)	20,405 (7.17%)	23,927 (8.47%)	22,170 (7.84%)	81,437 (7.71%)	0.00 7.42 55.80 □ □
Acinetobacter属	3,497 (1.25%)	4,026 (1.42%)	5,418 (1.92%)	4,111 (1.45%)	16,320 (1.54%)	0.00 1.25 16.82 □ □

入院患者として報告された検体を集計した

集計対象については仕様確認書を参照

* 各耐性菌の分離率 = 各耐性菌分離患者数 / 検体提出患者数 × 100

箱ひげ図の説明はこちら: <http://www.nih-janis.jp/datause/index.html>

重複処理の方法については巻末を参照。

表2

院内感染対策サーベイランス公開情報 検査部門
2009年報(1月～12月)

5.特定の耐性菌分離患者数と全医療機関の分離率分布

	*2009年 1～3月	*2009年 4～6月	*2009年 7～9月	*2009年 10～12月	*2009年 合計	全医療機関(2009年)の 分離率分布	
検体提出患者数	279,071	284,468	282,571	282,765	1,056,555		
MRSA	29,670 (10.63%)	28,593 (10.05%)	28,247 (10.00%)	27,276 (9.65%)	105,722 (10.01%)	2.22 	9.78
VRSA	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0.00 	
VRE	112 (0.04%)	140 (0.05%)	143 (0.05%)	195 (0.07%)	540 (0.05%)	0.00 	0.00
MDRP	464 (0.17%)	510 (0.18%)	571 (0.20%)	516 (0.18%)	1,928 (0.18%)	0.00 	0.05
PRSP	3,069 (1.10%)	4,023 (1.41%)	3,152 (1.12%)	3,900 (1.38%)	13,662 (1.29%)	0.00 	0.81
カルバペネム耐性 緑膿菌	3,488 (1.25%)	3,488 (1.23%)	4,025 (1.42%)	3,692 (1.31%)	13,727 (1.30%)	0.00 	1.13
カルバペネム耐性 セラチア	47 (0.02%)	25 (0.01%)	47 (0.02%)	59 (0.02%)	172 (0.02%)	0.00 	0.00
第三世代セファロスポ リン耐性大腸菌	1,818 (0.65%)	1,961 (0.69%)	2,112 (0.75%)	2,020 (0.71%)	7,446 (0.70%)	0.00 	0.52
第三世代セファロスポ リン耐性肺炎桿菌	449 (0.16%)	494 (0.17%)	523 (0.19%)	534 (0.19%)	1,875 (0.18%)	0.00 	0.06
多剤耐性アシネト バクター	5 (0.00%)	14 (0.00%)	9 (0.00%)	5 (0.00%)	32 (0.00%)	0.00 	0.00
フルオロキノロン 耐性大腸菌	5,221 (1.87%)	5,183 (1.82%)	5,338 (1.89%)	5,234 (1.85%)	19,832 (1.88%)	0.00 	1.87

入院患者として報告された検体を集計した

集計対象については仕様確認書を参照

* 各耐性菌の分離率 = 各耐性菌分離患者数 / 検体提出患者数 × 100

箱ひげ図の説明はこちら: <http://www.nih-janis.jp/datause/index.html>

重複処理の方法については巻末を参照。

図1

院内感染対策サーベイランス公開情報 検査部門
2009年報(1月～12月)

6.主要菌の抗菌薬感受性*

Acinetobacter baumannii**

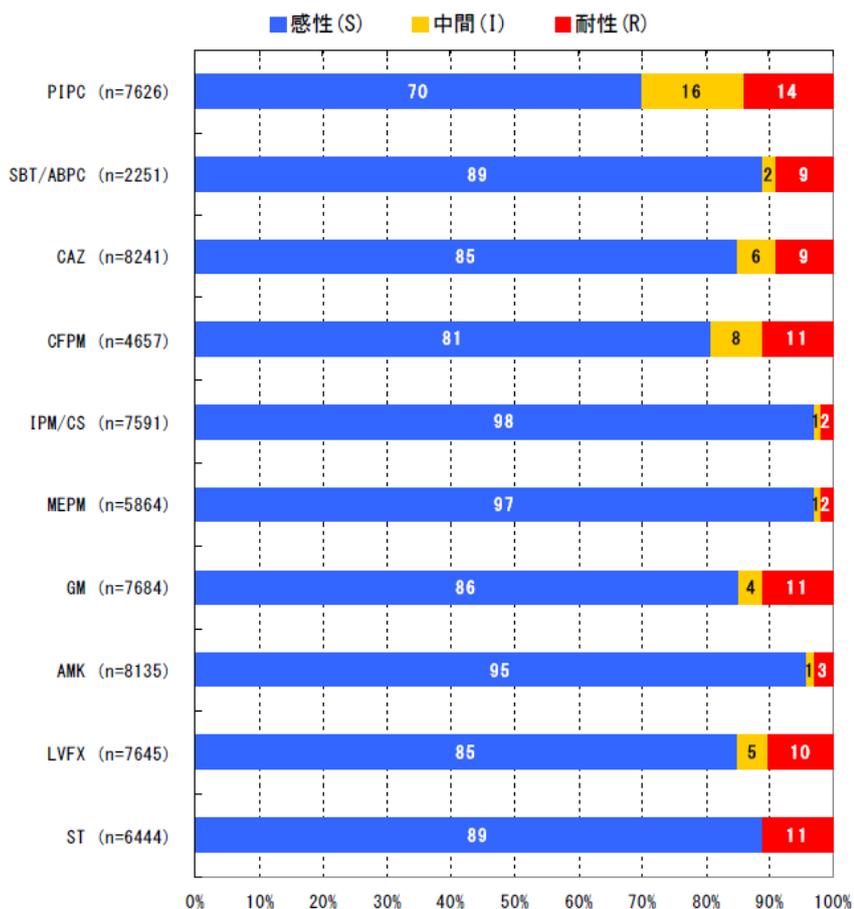
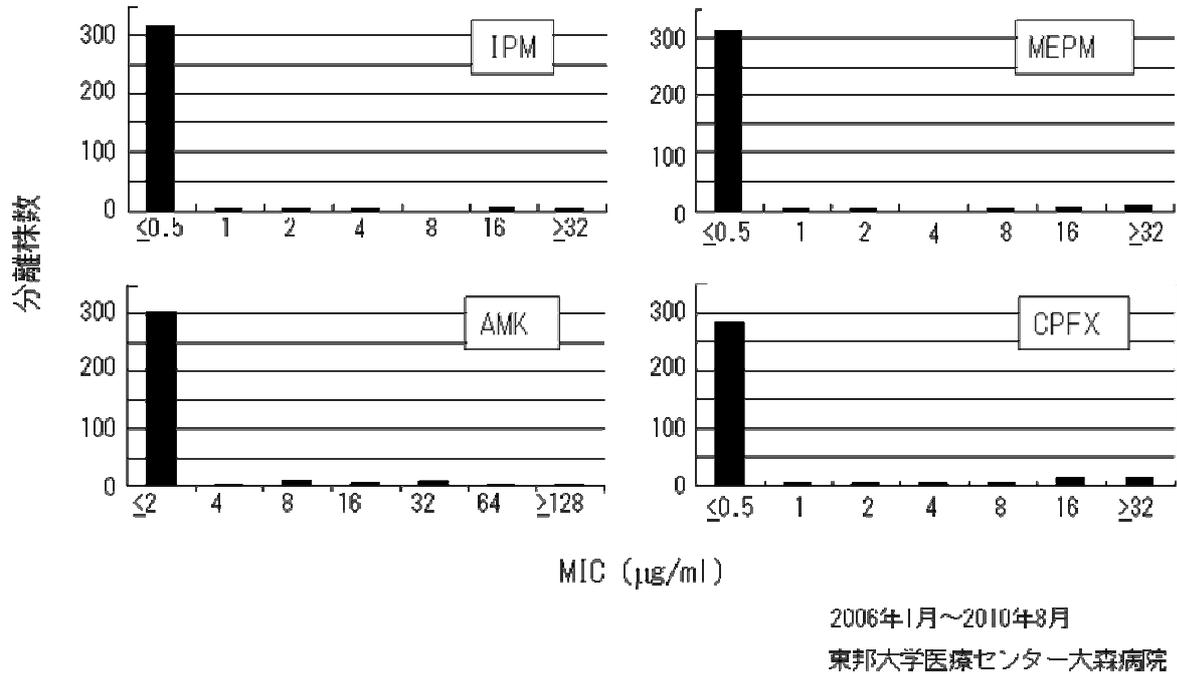


図2. *A. baumannii* の感受性分布 (332株)



3. アシネトバクター属細菌の同定は時に困難です.

自動機器同定装置を用いて生化学的にアシネトバクター属細菌を同定する場合、同じ菌株であっても同定装置によってアシネトバクター・バウマニ、アシネトバクター・バウマニ/アシネトバクター・カルコアセティカス、アシネトバクター・バウマニコンプレックスなどと異なる同定結果が表示されることがあります。以前は、アシネトバクター・バウマニとアシネトバクター・カクコアセティカスを42℃における発育性で鑑別することが推奨されていましたが、最近になって高温条件での発育性だけではこれら菌種を鑑別することは困難であることが分かってきました。さらに、最近の遺伝子検査を用いた同定法を応用するとアシネトバクター・バウマニやアシネトバクター・カルコアセティカスに加えてアシネトバクター13TU、アシネトバクター・ゲノスピーシーズ3もほぼ同様の生化学的性状を示すことが報告されています。これらの菌種のうち、感染症の原因菌として重要なのはアシネトバクター・バウマニであることは間違いありません。アシネトバクター・バウマニの同定には、本菌種が特異的に保有するβラクタマーゼ遺伝子(OXA-51)をPCRで検出するのが簡便であるとされています。

4. 菌株を保存することにより、耐性メカニズムの解明ができます.

アシネトバクター属細菌における抗菌薬耐性のメカニズムは多数知られています。中でも最も重要なものがβラクタマーゼの産生であり、特にアシネトバクター属細菌ではOXA型βラクタマーゼおよびメタロβラクタマーゼを産生する菌が増加して大きな問題となっています。メタロβラクタマーゼに関しては、その遺伝子が伝達可能なプラスミド上に存在することが多く、院内感染対策上注意する必要があります。通常行われる抗菌薬感受性試験の結果からどのような耐性機序が関与しているかを推定することはできますが、最終的

には耐性遺伝子(因子)の特定などの特殊検査が必要になります。この点で、分離された菌株を冷凍保存(-80℃)しておくことが重要であり、これにより耐性のメカニズムの解析が可能となります。また、後日院内感染が疑われた場合には、保存されている菌株を用いてそれらの分子相同性を確認することができます。

2011年3月16日

社団法人日本感染症学会
インфекションコントロール委員会
薬剤耐性ワーキンググループ