The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Japan using a newly developed selective medium
Author(s)	山本, 倫久
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69279
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　山本　倫久

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	朝野和典
	副　査	大阪大学教授	飯田哲也
	副　査	大阪大学教授	桑木共宏

論文審査の結果の要旨

薬剤耐性菌の脅威は世界的な共通認識となり、世界経済やテロリズムなどと共に伊勢志摩サミットでも取り上げられた議題のひとつである。一方で、厚生労働省院感染対策サーベイランス(JANIS)によると、日本の薬剤耐性菌は諸外国と比較して少ないと報告されてきた。しかし、本邦のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; CRE)は世界の主流と異なるIMP遺伝子型で、耐性度が低いという特徴から見過ごされている可能性があった。
本研究では、IMP型CREに最適な培地の開発や遺伝子による迅速診断方法を創製し、その方法を用いて、地域の保健所や医療機関と協力しサーベイランス調査を実施した。その結果、日本でも薬剤耐性菌はすでに医療・介護の現場に広がろうとしていることを初めて明らかにした。また、分離菌株の遺伝子解析・保菌患者のリスク因子解析から、関西に多いIMP-6型CREがまん延しており、経管栄養が危険因子となることも明らかにした。今後の薬剤耐性菌に関する日本国内の指針にも影響を及ぼす内容であり、学位の授与に値すると考えられる

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	山本　倫久
論文題名 Title	Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Japan using a newly developed selective medium (新規開発した選択培地による、日本におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌のサーベイランス調査)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

数々の薬剤耐性菌が出現し、その脅威は世界的な共通認識となっている。なかでも、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)は、ほとんどの抗菌薬に耐性を有する上に、プラスミドを介して耐性遺伝子が容易に伝播するために、臨床上最も問題とされている細菌の一つである。日本国内では入院中の患者や高齢者施設入居者が長期的に保菌し、集団感染の原因となった事例が散発的に報告されている。一方、厚生労働省院感染対策サーベイランス(JANIS)データによると、臨床分離株におけるCRE分離率は0.5%程度とされており、蔓延状況にはないと認識されてきた。しかし、日本において流行しているIMP型CREは、従来の培養法による検出が困難である上に、保菌者を対象としたサーベイランス調査は行われておらず、実際の状況は明らかでなかった。そこで、大阪健康安全基盤研究所と協同で新規選択培地を確立し、その培地を用いて大阪府内の4保健所と協同で大阪府北摂地域における病院の入院患者を対象に保菌調査を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

CRE菌15株を用い、CHROMagar KPC、chromID CARBA、MC-ECC(メロペネム・クロキサシリン・硫酸亜鉛添加CHROMagar ECC)、M-ECC(メロペネム・硫酸亜鉛添加CHROMagar ECC)における感度について検討した。このうち、成績のよかったM-ECCとchromID CARBAを用い、糞便1035検体を用いて培養試験を実施した。NDM型、KPC型、OXA-48型CREは、いずれの培地でも良好な発育を示したが、IMP型CREの感度はCHROMagar KPC(0%)、chromID CARBA(10%)、MC-ECC(60%)、M-ECC(100%)であった。また、糞便検体における感度および特異度は、M-ECC(99.3/99.3%)、chromID CARBA(13.9/100%)であった。今回開発したM-ECC培地はIMP型CREを高感度に検出でき、糞便検体を対象とした保菌スクリーニングにおいても有用であることが示唆された。

次に、各保健所管内において、本研究への参加同意が得られた病院の入院患者のうち、おむつを使用している・経管栄養チューブを留置している・尿路カテーテルを留置している、のいずれかを満たす患者から便検体を収集した。2015年12月からの2ヶ月間で43病院から1507人より検体を収集した。17施設(39.5%)において保菌患者を認め、184人(12.2%)が陽性であった。病床区分により分類すると、急性期病院(3.6%)・慢性期病院(14.9%)であり、慢性期病院において有意に高い蔓延状態($p<0.001$)が明らかとなった。分離されたCREは233株で、うち223株がカルバペネマーゼ産生株(bla_{IMP-6}型：222株、bla_{IMP-1}型：1株)であった。また、また保菌リスク因子解析から、長期入院(オッズ比[OR];2.59,95%信頼区間[CI];1.87-3.60)、抗菌薬使用(OR;2.00, 95%CI;1.40-2.87)、経管栄養(OR;3.03, 95%CI;2.08-4.42)が有意に関連していることが明らかとなった。

〔総　括(Conclusion)〕

今回官民協同で実施した疫学調査から、本地域における蔓延状況の一部を示すことができた。予想外の高分離率となったのは、比較的リスクの高い患者を対象としたこと、検出方法に工夫を行ったことなどが考えられる。本結果よりCREは病院内のみならず、高齢者施設内においても保菌者が広がっていることが推測される。急速に高齢化が進むわが国で、耐性菌の蔓延を防ぐためには、施設を含めた地域包括的な感染防止対システムの構築が必要であると考えられる。