

岩手医科大学
審査学位論文
(博士)

岩手県盛岡二次医療圏内の病院とその関連介護保険施設における 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌の実態調査と要因分析

¹⁾ 岩手医科大学医学部臨床検査医学講座, ²⁾ 同 附属病院医療安全管理部感染症対策室, ³⁾ 岩手県環境保健研究センター

小野寺直人¹⁾²⁾ 鈴木啓二郎¹⁾ 高橋 雅輝³⁾
櫻井 滋²⁾ 諏訪部 章¹⁾

(平成 27 年 10 月 5 日受付)

(平成 27 年 12 月 4 日受理)

Key words: extended-spectrum β-lactamase (ESBL), infection control, nursing home, surveillance, risk factor

要 旨

基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌は医療施設における急激な増加や地域での蔓延が危惧されており, 感染対策上の問題となっている。本研究では, 地域の医療施設における ESBL 産生菌の分離率と保菌率, またそれらの危険因子を明らかにするために, 岩手県盛岡二次医療圏内の医療施設(4 病院 A~D, 4 介護保険施設 a~d) における横断的疫学調査を行った。2013 年 4 月から 2014 年 3 月の期間に各病院の入院患者からの ESBL 産生菌の分離状況とほぼ同時期における介護保険施設の入所者の糞便検体の ESBL 産生菌の保菌状況と遺伝子型を解析した。さらに, 病院における第三世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量と擦式アルコール手指消毒薬の使用量, 介護保険施設の入居者の背景を調査した。ESBL 産生菌の病院における分離率は 13.3% (3.6%~25.0%), 介護保険施設の保菌率は 9.3% (3.4%~21.0%) であった。ESBL 産生菌の分離率の高い病院 B では第三世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量が有意に多く, 分離率が低かった病院 A では擦式アルコール手指消毒薬の使用量が有意に多かった。介護保険施設で ESBL 産生菌を保菌していた入居者は, 有意に経腸栄養剤の使用率が高かった (オッズ比 2.71, $p < 0.05$)。ESBL 産生菌の保菌者が最も多い施設 c では, オムツ使用率, 直近 3 カ月の入院歴がある患者の割合, 経腸栄養剤の使用率が有意に高く, 入所者の介護度も高い傾向にあった。また, この施設で分離された ESBL 産生 *Escherichia coli* (13 例) の遺伝子型はすべて CTX-M-3 であった。調査した病院と介護保険施設の ESBL 産生菌の分離状況は施設間で大きく異なっていた。その要因として, 抗菌薬の使用や感染対策, 入所者の背景の違いが示唆された。ESBL 産生菌対策を一施設のみで行っても, ESBL 産生菌は抑制されない可能性がある。したがって, 感染防止対策地域連携の枠組みなどを利用し, 同じ医療圏にある医療施設間において感染対策の教育や情報を共有することで, ESBL 産生菌対策はより有効性が高まるものと思われる。

[感染症誌 90 : 105~112, 2016]

序 文

基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase, ESBL) はペニシリンナーゼに属する β-ラクタマーゼがその基質分解能力を拡大した酵素で, ペニシリン系抗菌薬だけではなくセファロスポリン系抗菌薬やモノバクタム系抗菌薬をも分解す

る¹⁾。ESBL 産生菌の多くは腸内細菌科の *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* で報告されている¹⁾²⁾。

ESBL 産生菌は世界的にその分離率が急激に上昇しており³⁾⁴⁾, 本邦でも ESBL 産生菌の拡大が報告されている⁵⁾。ESBL 産生菌の増加は, 抗菌薬の不適正な使用や施設内感染だけではなく, 耐性遺伝子のプラスミドによる細菌間拡散, 環境および食用動物の汚染などが原因と考えられている²⁾⁶⁾⁷⁾。また, ESBL 産生菌

別刷請求先: (〒020-8505) 岩手県盛岡市内丸 19-1
岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

小野寺直人

は尿路感染症、創傷部感染症、肺炎、敗血症などの起
因菌としても報告されている。ESBL 産生菌による感
染症の治療では、その薬剤感受性により治療の選択肢
が狭まることに加え、ESBL 産生菌感染患者の早期死
亡率や全死亡率が高いことが報告されており⁸⁾、その
感染対策の確立が早急に必要である。

一方で、病院に限らず介護施設でも ESBL 産生菌
の分離が報告されており、市中における拡大が懸念さ
れている⁹⁾。吉川らは病院入院患者の ESBL 産生 *E. coli*
の感染経路を調査したところ、その約半数が市中感染
であり、それらの約 20% が介護施設の入所歴を認め
たと報告している¹⁰⁾。また、入院歴のない患者や健常
者においても ESBL 産生菌の保菌が確認されてい
る¹¹⁾。ESBL 産生菌の感染対策は、もはや各医療機関
が単独で行う対策では困難であり、地域における包括
的な感染対策が必要である。そのためには、地域の中
核となる病院とそれらと密接な関係にある介護保険施
設の ESBL 産生菌の分離率や保菌率、またそれらの
危険因子を明らかにする必要があるものの、本邦の調
査と報告は少ないのが現状である。

本研究では、同じ二次医療圏にある医療施設の
ESBL 産生菌の分離率と保菌率、またそれらに関係す
る要因を明らかにするために、我々の施設と感染防止
対策地域連携を行っている病院とその関連介護保険施
設を横断的に疫学調査した。さらに、介護保険施設で
検出された ESBL 産生菌の分子疫学的調査を行い、介
護保険施設における ESBL 産生菌の流行状況を明ら
かにした。

対象と方法

1. 対象施設と対象菌株

本研究の調査は、我々の施設と同じ二次医療圏（岩
手県盛岡医療圏）にあり、感染防止対策地域連携を行
っている 4 つの病院（病院 A~D, Table 1A）とそれ
らを提携病院とする介護保険施設（施設 a~d, Table
2）で行った。

病院における ESBL 産生菌の分離率の調査は、2013
年 4 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日まで各病院の入院患
者の臨床検体から分離された菌株を対象とした。なお、
各病院からの ESBL 産生菌の分離率は、感染防止対
策地域連携会議における報告書から調査した。介護保
険施設における ESBL 産生菌の保菌率の調査は、2013
年 8 月 1 日から同年 10 月 31 日まで各施設に入居中の
利用者から採取した糞便検体より分離された菌株を対
象とした。糞便検体は各施設の看護師が滅菌綿棒で採
取した。得られたそれぞれの検体は、盛岡臨床検査セ
ンター（岩手県盛岡市）へ搬送し、菌株の分離と同定
を行った。なお、各検体とその臨床情報は連結可能匿
名化した。

2. ESBL 産生菌の分離培養と同定

対象菌種は、病院および介護施設でともに分離され
ていた *E. coli* および *K. pneumoniae* とした。提出され
た糞便は、綿棒にてマッコンキー寒天培地（日本ベク
トン・ディッキンソン）に塗布した後、37℃ で 24 時
間培養した。発育したコロニーはすべて血液寒天培地
（日本ベクトン・ディッキンソン）にて 37℃ で 24 時
間培養し、純培養上のコロニーを同定および確認試験
に用いた。ESBL 産生菌のスクリーニングは Clinical
and Laboratory Standards Institute (CLSI) の方法¹²⁾
に準拠したバイテック 2 感受性カード AST-N076（シ
スメックス・ビオメリュー）を使用し、ESBL 産生の
有無の判定は、スクリーニング後に double disk syn-
ergy test を用いて行った¹³⁾。なお、介護保険施設か
ら得られた菌株は、岩手県環境保健研究センターに送
られ、以下の遺伝子型の判定に用いた。

3. ESBL 産生菌の遺伝子型の判定

1) DNA 抽出

ESBL 産生菌の DNA 抽出には、分離・同定された
菌株を SCD ブイオンに接種し、1 晩培養した培養液
を用いた。培養液 500μL と滅菌精製水 500μL をマイ
クロチューブで混合し、98℃ で 20 分間加熱溶菌した。
遠心後、その上清を polymerase chain reaction (PCR)
のテンプレートとした。

2) *bla* 遺伝子の PCR

各株の *bla* 遺伝子のグループ型およびサブタイピン
グを行った。CTX-M-1, M-2, M-8 および M-9 グルー
プ、TEM グループと SHV グループのサブタイピン
グには既報のプライマーセットを用いた^{14)~16)}。これら
のプライマーでサブタイピングができない型について
は、標的領域を拡大し、新たにプライマーを設計した
（新規プライマーの詳細は著者らに請求可）。プライ
マーの作成は Lahey clinic のリファレンス株配列を参
照した¹⁷⁾。PCR テンプレート 2μL, 各プライマー 0.5μL
（20pmol/μL）, AmpliTaq Gold 360 Master Mix (Ap-
plied Biosystems) 10μL および DNase free water 7.0
μL を混合し、Veriti 96 Well Thermal Cycler (Applied
Biosystems) を用いて 98℃ 10 分 1 サイクル, 98℃ 30
秒, 50℃ 30 秒, 72℃ 60 秒を 40 サイクル, 72℃ 7 分を
1 サイクルの PCR を実施した。増幅産物 10μL を QI-
Axccl (QIAGEN) で電気泳動を行って増幅産物のサイ
ズを確認し、それぞれのグループ型を決定した。

3) *bla* 遺伝子のダイレクトシーケンス

それぞれの増幅産物を QIAquick Purification Kit
（QIAGEN）で精製した後、対応するプライマーを用
いて BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit
（Applied Biosystems）でサイクルシーケンス反応
を行った（96℃ 1 分 1 サイクル, 96℃ 10 秒, 50℃ 5 秒,

60°C4分を25サイクル)。それぞれのDNA配列は3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) で決定した。

4) 塩基配列アライメント解析

Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 5.0 (MEGA 5) により各PCR産物の配列アライメント解析を行った。CTX-M-1グループおよびCTX-M-9グループは塩基配列で、TEMグループおよびSHVグループはそれぞれの領域のアミノ酸置換部位(TEMは90カ所、SHVは110カ所)でサブタイプを特定した。また、CTX-M-1およびCTX-M-9はLahey clinicのリファレンス株と照合することにより、サブタイプを決定した。

4. 疫学調査の項目

1) 病院における調査項目

第三代セファロスポリン系抗菌薬の使用量の増加はESBL産生菌分離の危険因子として報告されている²⁾。また、擦式アルコール手指消毒薬(手指消毒薬)の使用量は、各種耐性菌の伝播防止の指標とされている。本研究では、調査対象とした4病院でこれらの調査を行った。抗菌薬の使用量は2013年4月から2014年3月までの1カ月あたりの平均抗菌薬使用密度(antimicrobial use density, AUD)を用いた¹⁸⁾。AUDは[調査期間の各抗菌薬使用量/規定1日量(defined daily dose, DDD)×調査期間の入院患者のべ在院日数×1,000](DDD/1,000 patient days)で計算した。手指消毒薬の使用量は、同期間における患者1日あたりの月平均使用量(mL/patient days)として算出した。

2) 介護保険施設における調査項目

ESBL産生菌の保菌に関連する危険因子を明らかにするため、入居者の年齢、性別、入所期間、介護度、入院歴、直近1カ月の抗菌薬の使用歴、オムツや経腸栄養剤の使用の各項目についてアンケート調査を行った。

5. 統計解析

各調査項目の統計処理は、統計ソフトウェアR2.8.11で行った¹⁹⁾。各病院のAUDや手指消毒薬の使用量の解析は一元配置分散分析(one-way ANOVA)とTukey法による多重比較を行った。各施設の入居者の年齢、入所期間などの解析はKruskal-Wallis検定とSteel-Dwass法による多重比較を行った。介護保険施設入居者に関して、3度以上の介護度、直近3カ月の医療機関への入院歴、直近1カ月の抗菌薬の使用歴、オムツや経腸栄養剤の使用はESBL産生菌保菌者群と非保菌者群、または施設ごとに比較し、Fisherの正確確率検定を行った。いずれの解析も有意水準5%未満を統計学的に有意とした。

6. 倫理的配慮

本研究は、岩手医科大学医学部倫理委員会の承認を得て、個人情報保護に配慮し行った(承認番号H25-80)。

成 績

1. ESBL産生菌の分離率と保菌率

1) 病院におけるESBL産生菌の分離率

入院患者の臨床検体から分離された*E. coli*と*K. pneumoniae*(計520株)のうち、ESBL産生菌の分離率は13.3%(69/520株)であった。菌種別では*E. coli*で13.7%(48/350株)、*K. pneumoniae*で12.4%(21/170株)であった(Table 1B)。病院ごとの分離率は有意に異なり($p<0.01$)、病院Bで最も高かった(25.0%, 8/32株)。

2) 介護保険施設におけるESBL産生菌の保菌率

介護保険施設入居者のESBL産生菌保菌率は9.3%(27/291名)であった(Table 2)。菌種別の保菌率は、*E. coli*では8.9%(26/291名)、*K. pneumoniae*では0.7%(2/291名)であった(Table 2)。施設ごとの保菌率は有意に異なり($p<0.01$)、施設c(21.0%, 13/62名)で最も高かった(Table 2)。

2. 介護保険施設で分離されたESBL産生菌の遺伝子型

介護保険施設で分離されたESBL産生菌(28株)の*bla*遺伝子の解析を行った。ESBL産生*E. coli*ではCTX-M-1グループが17株(65.4%)、CTX-M-9グループが9株(34.6%)であり、CTX-M-2グループおよびCTX-M-8グループは認められなかった。ESBL産生*K. pneumoniae*ではSHV-11が2株認められた(Table 3)。ダイレクトシーケンスによるサブタイプ解析を行ったところ、施設aで検出されたESBL産生*E. coli*(2株)はCTX-M-14とCTX-M-15がそれぞれ1株ずつ、ESBL産生*K. pneumoniae*(1株)はSHV-11であった。施設bで分離されたESBL産生*E. coli*(5株)は、CTX-M-14が3株、CTX-M-15が1株、CTX-M-27が1株であり、ESBL産生*K. pneumoniae*(1株)はSHV-11であった。施設cで分離されたESBL産生*E. coli*(13株)はすべてCTX-M-3であった。施設dで分離されたESBL産生*E. coli*(6株)は、CTX-M-15が2株、CTX-M-27が4株であった(Table 3)。

3. ESBL産生菌の分離と保菌に関する因子の解析

調査対象とした各病院の第三代セファロスポリン系抗菌薬の使用量(AUD)は、最もESBL産生菌分離率が高かった病院B(38.1 DDD/1,000 patient days)で有意に多かった($p<0.01$) (Table 4)。手指消毒薬の使用量は最もESBL産生菌分離率が低かった病院A(13.1 mL/patient days)で有意に多かった($p<0.01$) (Table 4)。介護保険施設入居者の各項目で検討した

Table 1 Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) -producing bacteria in investigated hospitals

(A)

Hospital	Number of beds in wards						
	General	Sanatorium	Disability	Palliative	Rehabilitation	Nursing	Total
A	50	-	-	-	-	-	50
B	34	36	-	-	-	66	136
C	50	72	-	-	48	-	170
D	60	54	56	10	-	-	180
Total	194	162	56	10	48	66	536

(B)

Hospital	Total		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	Isolates	ESBL + (%)	Isolates	ESBL + (%)	Isolates	ESBL + (%)
A	55	2/5 (3.6)	34	2/34 (5.9)	21	0
B	32	8/32 (25.0)*	30	7/30 (23.3)	2	1/2
C	283	30/283 (10.6)	177	17/177 (9.6)	106	13/106 (12.3)
D	150	29/150 (19.3)†	109	22/109 (20.2)	41	7/41 (17.1)
Total	520	69/520 (13.3)	350	48/350 (13.7)	170	21/170 (12.4)

(A) Summary of investigated hospitals. General: general ward, Sanatorium: sanatorium ward, Disability: disability ward, Palliative: palliative care ward, Rehabilitation: rehabilitation ward, Nursing: nursing care ward.

(B) The isolation rate of ESBL-producing bacteria in investigated hospitals. Isolates: number of isolates. ESBL + : number of ESBL-producing bacteria positive samples.

* $p < 0.05$ (A vs. B), † $p < 0.05$ (A vs. D).

ところ、経腸栄養剤の使用率が ESBL 産生菌保菌者で有意に高かった (ESBL 産生菌保菌者 33.3% vs. ESBL 産生菌非保菌者 15.5%, オッズ比 2.71, 95% 信頼区間 1.07-6.77, $p < 0.05$)。年齢, 性別, 入所期間, 介護度, 直近 3 カ月の入院歴, 直近 1 カ月の抗菌薬の使用歴, オムツの使用は ESBL 産生菌保菌者と非保菌者との間に有意な差はなかった (Table 5)。

施設ごとに入居者の各項目を検討したところ, オムツ使用率は施設 c (96.8%) で有意に高く, 直近 3 カ月の入院歴のある入居者も施設 c (27.4%) で有意に多かった。また, 介護度が高い入居者は施設 c (95.2%) と施設 d (95.1%) で多く, 経腸栄養剤の使用率は施設 c (29.0%) と施設 a (23.9%) で高かった。一方, 直近 1 カ月の抗菌薬の使用率は施設 b で高かった (24.2%) (Table 5)。

考 察

本研究で調査した 4 病院における ESBL 産生菌の分離率は 13.3% で, 介護保険施設の保菌率は 9.3% であった。ESBL 産生菌は調査した病院だけではなく, それらの病院を提携先とする介護保険施設でも分離された。2010 年に山口らが報告した 31 医療施設の ESBL 産生菌の分離率は *E. coli* が 17.8%, *K. pneumo-*

niae が 3.9% で⁵⁾, 今回調査した病院における ESBL 産生の分離率は既報と同等であった。介護保険施設における ESBL 産生菌の分離について Luvsansharav らは, 近畿地方における 3 施設の保菌率が 21.7% (49/225 名) であったと報告している²⁰⁾。また, 大阪の介護保険施設を調査した山本は, 入所者の 144 名中 31 名 (21.5%) で ESBL 産生菌が検出されたと報告している²¹⁾。いずれの ESBL 産生菌の保菌率も本研究より高いものであったが, これらの違いは介護保険施設入居者の特徴の差による可能性がある。

本研究は, 施設間により ESBL 産生菌の分離率と保菌率が異なることを明らかにした。以前我々は, ESBL 産生菌の分離率が病院間で異なるのは, 高齢者の長期入院や入退院を繰り返す持ち込み例が関与していることを報告した²²⁾。またこれまでに, 病院では患者の長期入院と重症度, 各種カテーテルの挿入, 人工呼吸器の装着, 第三世代セファロスポリン系抗菌薬の投与歴, 高齢者施設からの転院なども ESBL 産生菌の分離に影響する因子として報告されている²⁾。本研究で調査した 3 病院 (病院 B, 病院 C, 病院 D) は, 一般病床の他に長期に入院している患者が多い療養病床や介護病床などが併設されている (Table 1A), 一

Table 2 Summary of investigated nursing homes and prevalence of extended-spectrum β-lactamase (ESBL) -producing bacteria

Nursing home	Residents	Investigated residents	ESBL + (%)	ESBL + <i>E. coli</i> (%)	ESBL + <i>K. pneumoniae</i> (%)
a	96	88	3/88 (3.4)	2/88 (2.3)	1/88 (1.1)
b	87	79	5/79 [†] (6.3)	5/79 (6.3)	1/79 (1.3)
c	96	62	13/62 (21.0)*	13/62 (21.0)	0
d	73	62	6/62 (9.7)	6/62 (9.7)	0
Total	352	291	27/291 (9.3)	26/291 (8.9)	2/291 (0.7)

Residents: number of residents. Investigated residents: number of investigated residents.

ESBL + : number of ESBL-producing bacteria carriers, ESBL + *E. coli*: ESBL-producing *E. coli*, ESBL + *K. pneumoniae*: ESBL-producing *K. pneumoniae*.

* $p < 0.01$ (a vs. c). [†]Both ESBL + *E. coli* and ESBL + *K. pneumoniae* were isolated in one carrier in Nursing home b.

Table 3 Genotypes of isolated extended-spectrum β-lactamase (ESBL) -producing bacteria from nursing homes

Nursing Home	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>
	CTX-M-1 group		CTX-M-9 group		SHV
	CTX-M-3	CTX-M-15	CTX-M-14	CTX-M-27	SHV-11
a	0	1	1	0	1
b	0	1	3	1	1
c	13	0	0	0	0
d	0	2	0	4	0
Total	13	4	4	5	2

Table 4 The frequency of use of antibiotics and alcohol-based hand rubs in investigated hospitals

Hospital	A	B	C	D
3 rd -GC AUD (DDD/1,000 patient days)	11.9 ± 6.0	38.1 ± 7.5**	16.2 ± 5.0 ^{††}	7.9 ± 2.4
Alcohol-based hand rubs (mL/patient days)	13.1 ± 5.1**	2.3 ± 1.1	6.2 ± 0.9 ^{†, ††}	2.8 ± 1.6

3rd-GC: third generation cephalosporins, AUD: antimicrobial usage density, DDD: defined daily dose.

3rd-GC AUD: ** $p < 0.01$ (A vs. B, B vs. C, B vs. D), ^{††} $p < 0.01$ (C vs. D).

Alcohol-based hand rubs: ** $p < 0.01$ (A vs. B, A vs. C, A vs. D), [†] $p < 0.05$ (C vs. D), ^{††} $p < 0.01$ (B vs. C).

般病床のみの病院 A は ESBL 産生菌の分離率が他の病院と比較して低く、長期入院患者の多さが病院間の ESBL 産生菌の分離率の違いに影響していることが考えられた。さらに病院 A は他の病院と比べ、手指消毒薬の使用量が多いという特徴もあった。手指衛生の遵守率の向上が耐性菌保菌率の低下に寄与したとの報告もあり²⁰⁾、病院における感染対策の取り組みの違いが、ESBL 産生菌の分離率に影響することが示唆された。また、第三世代セファロスポリン系抗菌薬の使用量が多い病院 B では ESBL 産生菌の分離率が高く、各

病院で使用する抗菌薬の特徴も ESBL 産生菌の分離に影響することも考えられた。

介護保険施設における ESBL 産生菌の保菌の危険因子は、入居者の自立度や感染症の既往、抗菌薬の投与歴、療養型病院への入院歴などが報告されているが²⁰⁾²¹⁾、これらの因子は今回調査した ESBL 保菌者と非保菌者間で違いはなかった (Table 5)。ESBL 産生菌の感染経路が糞口感染であることから、本研究ではオムツの使用と経腸栄養剤の使用を調査した。介護保険施設の入居者の背景を調査したところ、経腸栄養剤

Table 5 The backgrounds of residents and nursing homes

	ESBL		Nursing home			
	+	-	a	b	c	d
Resident number	27	264	88	79	62	62
Age	89 (72-98)	86 (55-103)	86 (63-99)	86 (55-103)	86 (68-100)	88 (69-101)
Sex (female/male)	2.9	2.9	2.4	3.0	3.4	3.4
Length of stay in nursing home (days)	572 (12-3,207)	700 (2-9,331)	683 (8-4,075)	617 (6-2,787)	413 (2-3,858)	854 (35-9,331)
Higher level of care (%)	96.3	87.8	84.1	83.3	95.2	95.1
Diaper usage (%)	88.9	73.1	61.4	80.5 [†]	96.8 ^{*,**}	66.1
Hospital admission in recent three months (%)	18.5	9.5	6.8	8.0	27.4 ^{*,**}	1.6
Antimicrobial usage in a recent month (%)	11.5	11.9	9.1	24.2 ^{**}	12.9	1.6
Enteral nutrition usage (%)	33.3 [*]	15.5	23.9 [§]	10.1	29.0 ^{†,††}	4.8

Diaper usage: *p<0.05 (b vs. c), **p<0.01 (a vs. c, c vs. d), †p<0.05 (a vs. b).

Hospital admission in recent three months: *p<0.05 (b vs. c), **p<0.01 (a vs. c, c vs. d). Antimicrobial usage in a recent month: **p<0.01 (b vs. d).

Enteral nutrition usage: *p<0.05 (ESBL+ vs. ESBL-), †p<0.05 (b vs. c), ††p<0.01 (c vs. d), §§p<0.01 (a vs. d).

の使用率が ESBL 産生菌の保菌者で有意に高かった。他の要因には有意差が認められなかったものの、調査した施設は様々な因子の偏りが大きいことが明らかになった。施設別にみると、ESBL 産生菌の分離率が高かった施設 c は、オムツの使用率と過去 3 カ月で病院への入院歴が他の施設よりも有意に高く、介護度や経腸栄養剤の使用率も高い傾向が認められた。経腸栄養剤の使用は介護度の高さなど他の因子にも影響される。介護度は、排泄や食事の介助の必要度などで分類されており、介護度が高くなると排泄や食事の介助、さらには経腸栄養が必要となる。排泄介助時には患者周囲の環境が糞便で汚染される危険度が高くなり、食事の介助や経腸栄養剤の投与時に汚染された環境から手指を介して ESBL 産生菌の感染が成立する可能性も高まる。これらのことから、ESBL 産生菌の抑制には、排泄介助において周囲環境を汚染させない感染対策技術の習得、清潔環境における食事の介助や経腸栄養の投与、手指衛生の徹底、患者や入居者周囲の環境保全などが重要であることが推察された。

また今回行った ESBL 遺伝子のサブタイプ解析では、ESBL 産生菌の分離率が高かった施設 c で検出された ESBL 産生 *E. coli* 13 株のすべてが CTX-M-3 であることが明らかになった。安永らは、同一クラスター株が病院内の環境に定着して ESBL 産生菌が拡散した事例を報告しており²⁴⁾、施設 c でも環境に ESBL 産生菌が定着し、経腸栄養などを介して入居者等へ拡散し、この施設の保菌率の高さに寄与した可能性が考えられた。施設 c における ESBL 産生菌の保菌率の高さに影響した因子は、統計学的に有意な差がみられなかった様々な要因と経腸栄養剤の使用が複合的に影響された可能性がある。

昨今の医療環境の変化により病院と介護保険施設は

患者を相互に受け入れている。本邦の病院における ESBL 産生菌の分離率は経年的に増加を示し、本研究で明らかにされた介護保険施設の ESBL 産生菌の保菌率上昇も看過することができない。また、病院における ESBL 産生菌の分離率の上昇には療養型病院への入院歴²⁾、高齢者施設からの転院¹⁰⁾も関与することが報告されている。本研究の結果から示唆される ESBL 産生菌の感染対策を一施設のみで行っても、ESBL 産生菌は抑制されない可能性がある。ESBL 産生菌の感染対策には病院や介護保険施設をはじめとする地域の医療機関の包括的な取り組みが必要と考えられた。

本研究では、地域における ESBL 産生菌の病院およびその病院を提携病院とする介護保険施設の分離率・保菌率とそれらの危険因子を明らかにした。今回の研究は横断研究で、サンプルサイズも十分なものではなく、また病院や介護保険施設では対象者のデータ収集方法が異なり、一貫した調査ではなかった。しかし、本研究で明らかになった施設ごとの様々な因子の偏りは、ESBL 産生菌の分離や保菌に影響を与える要因として重要であり、手指衛生や環境整備、抗菌薬の適正使用などの対策が ESBL 産生菌の発生抑制に関連する可能性を示唆した。したがって、感染防止地域連携の枠組みなどを利用し、同じ医療圏にある医療施設間における感染対策教育や情報共有により、ESBL 産生菌対策はより有効性が高まるものと思われる。

本研究の一部は、平成 25 年度岩手県地域医療研究事業研究費を用いて行われた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Bush K, Jacoby GA : Update functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Che-*

- mother 2010 ; 54 : 969—76.
- 2) 國島広之 : ESBLs 産生菌. 日外感染症会誌 2013 ; 10 : 309—14.
 - 3) Yano H, Hirakata Y, Kaku M : The worldwide emergence of drug-resistant Gram-negative rods. Jpn J Chemother 2011 ; 59 : 8—16.
 - 4) Shitrit P, Reisfeld S, Paitan Y, Gottesman BS, Katzir M, Paul M, *et al.* : Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* carriage upon hospital admission : prevalence and risk factors. J Hosp Infect 2013 ; 85 : 230—2.
 - 5) 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 清水 力, 諏訪部章, 賀来満夫, 他 : 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査. 日化療会誌 2013 ; 61 : 514—24.
 - 6) Zurfluh K, Hachler H, Nuesch-Inderbinen M, Stephan R : Characteristics of extend-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates from rivers and lakes in Switzerland. Appl Environ Microbiol 2013 ; 79 : 302—6.
 - 7) Hiro M, Yamazaki F, Harada T, Harada M, Takahashi N, Hida N, *et al.* : Prevalence of extend-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in food producing animals. J Vet Med Sci 2012 ; 74 : 189—95.
 - 8) Peñaa C, Gudiola C, Calatayudb L, Tubaub F, Domínguezb MA, Pujola M, *et al.* : Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum β-lactamase among hospitalised patients : factors influencing mortality. J Hosp Infect 2008 ; 68 : 116—22.
 - 9) Gruber I, Heudorf U, Werner G, Pfeifer Y, Imirzalioglu C, Ackermann H, *et al.* : Multidrug-resistant bacteria in geriatric clinics, nursing homes, and ambulant care : prevalence and risk factors. Int J Med Microbiol 2013 ; 303 : 405—9.
 - 10) 吉川晃司, 森武 潤, 鈴木 鑑, 吉良慎一郎, 小出晴久, 清田 浩, 他 : 尿路由来基質特異性β-ラクタマーゼ産生大腸菌の検出状況および薬剤感受性の検討. 日化療会誌 2014 ; 62 : 198—203.
 - 11) Luvsansharav UO, Hirai I, Niki M, Nakata A, Yoshinaga A, Moriyama T : Prevalence of fecal carriage of extend-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among healthy adult people in Japan. J Infect Chemother 2011 ; 17 : 722—5.
 - 12) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance standards for antimicrobial susceptibility testing ; 20th informational supplement M100-S20. 2010. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA, .
 - 13) Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A : Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae* : hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis 1988 ; 10 : 867—78.
 - 14) Shibata N, Kurokawa H, Doi Y, Yagi T, Yamane K, Wachino J, *et al.* : PCR classification of CTX-M-Type β-lactamase genes identified in clinically isolated gram-negative bacilli in Japan. Antimicrob. Agents Chemother 2006 ; 50 : 791—5.
 - 15) Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y : A preliminary survey of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. FEMS Microbiol Lett 2000 ; 184 : 53—6.
 - 16) Pagani L, Dell'Amico E, Maria D'Andrea M, Giacobone E, Amicosante G, Migliavacca R, *et al.* : Multiple CTX-M-type extended-spectrum-lactamases in nosocomial isolates of *Enterobacteriaceae* from a hospital in northern Italy. J. Clin. Microbiol 2003 ; 41 : 4264.
 - 17) Lahey Clinic : β-lactamase classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes. <http://www.lahey.org/Studies/>.
 - 18) WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/atcddd/> (2015年7月31日参照).
 - 19) The R Project for Statistical Computing <http://www.r-project.org/> (2015年7月31日参照).
 - 20) Luvsansharav UO, Hirai I, Niki M, Nakata A, Yoshinaga A, Yamamoto A, *et al.* : Fecal carriage of CTX-M β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in nursing homes in the Kinki region of Japan. Infect Drug Resist 2013 ; 6 : 67—70.
 - 21) 山本 章 : 介護老人施設における尿路感染症と ESBL 産生 (多剤耐性) 大腸菌 : 患者背景の解析と治療効果についての経験. 日老医誌 2011 ; 48 : 530—8.
 - 22) 小野寺直人, 山田友紀, 櫻井 滋, 鈴木啓二郎, 諏訪部章 : 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌の分離状況—異なる2施設の分離状況の特徴とその要因分析—. 日化療会誌 2012 ; 60 : 553—9.
 - 23) Johnson PD, Martin R, Burrell LJ, Grabsch EA, Kirsa SW, O'Keeffe J, *et al.* : Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. Med J Aust 2005 ; 183 : 509—14.
 - 24) 安永さおり, 寺里さと子, 早川恭江, 加藤千景, 鈴木匡弘, 山田和弘, 他 : 同一病棟で長期に渡り分離された CTX-M-14 型 ESBLs 産生 *Escherichia coli* の検討. 感染症誌 2011 ; 85 : 347—54.

Epidemiological Survey of the Extended-spectrum β -lactamase-producing Bacteria in Hospitals and Nursing Homes in Morioka Secondary Medical Area Zone of Iwate Prefecture

Naoto ONODERA^{1,2)}, Keijiro SUZUKI¹⁾, Masaki TAKAHASHI³⁾, Shigeru SAKURAI²⁾ & Akira SUWABE¹⁾

¹⁾Department of Laboratory Medicine, Iwate Medical University School of Medicine,

²⁾Infection Control Office, Department of Medical Safety Administration, Iwate Medical University Hospital,

³⁾Research Institute for Environmental Sciences and Public Health of Iwate Prefecture

The spread of ESBL-producing bacteria (ESBLs) in local communities is a crucially important issue related to infection control. We investigated the relevance of isolation of ESBLs and the risk factors influencing the isolation rates of these organisms at medical facilities (4 rural hospitals, A-D ; 4 nursing homes, a-d) located in the Morioka medical area. The isolation rates of ESBLs at 4 hospitals were estimated from the patient medical records from April 2013 to March 2014. Also, ESBLs were isolated from stool samples from residents in 4 nursing homes during almost the same period, and were analyzed to ascertain their genotypes. Furthermore, we compared the isolation rates of ESBLs among four hospitals to determine the influence of use of third-generation cephalosporins and alcohol-based hand rubs, and also among four nursing homes to identify the clinical backgrounds of the nursing home residents influencing the isolation rates. The isolation rates of ESBLs in hospitals and nursing homes were 13.3% (3.6-25.0%) and 9.3% (3.4-21.0%), respectively. Hospital B, which had the highest isolation rate of ESBLs, showed the highest rate of use of third-generation cephalosporins. On the other hand, Hospital A, with a lower isolation rate of ESBLs, showed the highest frequency of use of alcohol rubs. The rate of use of enteral nutrition was significantly higher in the nursing homes with higher isolation rate of ESBLs than those with lower isolation rates (odds ratio 2.71, $p < 0.05$). Nursing home c, with a significantly higher isolation rate of ESBLs, showed higher usage of adult diapers as well as higher rates of residents with recent hospitalization and high-level care. All ESBLs (13 *Escherichia coli*) isolated from nursing home c showed the same genotype: CTX-M-3. Although numerous ESBLs were isolated from the hospitals and nursing homes investigated in this study, the isolation rates of ESBLs and the clinical backgrounds of the patients differed greatly among the medical facilities in the same area. Furthermore, as patients and residents were transferred reciprocally among the hospitals and nursing homes, it was suggested that infection control for ESBLs at any individual facility alone was not sufficient and also that cooperative education and information sharing on ESBLs among facilities in the same area might be important.