第 54 回 日本小児感染症学会

シンポジウム：院内感染対策で問題となる薬剤耐性菌の小児での現況

小児における薬剤耐性グラム陽性球菌の現状

後　藤　憲　志[1, 2)]

はじめに

伊勢志摩サミットを経て AMR アクションプランが2016年に策定され，抗菌薬の使用量や耐性菌の分離率に関して明確な目標値が設定された．2019年にはWHOが注目すべき事項としてあげた Ten threats to global health in 2019 に Antimicrobial resistance が取り上げられ，全世界で薬剤耐性菌に関する対策の必要性が認知された．しかしながら，2020 年に全世界で Pandemic となった COVID-19 によって，AMR に関する話題は，ほとんど聞くことがなくなってしまった．ようやく 2023 年の 4 月に AMR アクションプランの評価が報告され，当初掲げていた目標がほとんど到達できていないことが明らかとなった．

一方，COVID-19 が感染症法において 5 類に分類され，マスクも日常生活では必須ではなくなりつつある．その中で小児においてさまざまな感染症が，今までの季節性の流行を完全に無視して爆発的に発生している．それに伴い，当院でも CA-MRSA 感染症や ESBL 産生菌の感染症で入院する症例も散見され，今一度 AMR について小児の現状を整理しておく必要があると感じている．今回は特に院内感染で問題となる薬剤耐性グラム陽性球菌に関して情報の共有を行いたい．

Ⅰ．グラム陽性球菌の薬剤耐性状況

グラム陽性球菌で問題となっている菌種としてはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin resistant *Staphylococcus aureus*；MRSA），バンコマイシン耐性（低感受性）黄色ブドウ球菌（vancomycin resistant［intermediate］*Staphylococcus aureus*；VRSA［VISA］），バンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin resistant *Entrococci*；VRE），ペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*；PRSP），ペニシリン低感受性Ｂ群レンサ球菌があげられる．今回は特に院内感染で問題となる前者 3 つに焦点を絞って話を進めさせていただきたい．

1．メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

どの施設でも一度は院内感染症として経験があるであろう MRSA について述べさせていただく．MRSA は 1961 年に英国で初めて分離され，主に病院や医療施設を介して伝播する重要な薬剤耐性菌（healthcare associated MRSA；HA-MRSA）として扱われてきた．1990 年代に入って，特に米国で基礎疾患のない小児においてショックを呈する軟部組織感染症から MRSA が分離される症例が複数報告され，市中感染型 MRSA（community acquired MRSA；CA-MRSA）として HA-MRSA と区別されるようになった．HA-MRSA と CA-MRSA の細菌学的な解析が進むにつれて，SCC-*mec* type，Panton Valentain Lekcocidin（PVL）産生能，multi-locus sequence typing などの解析をもって判断されることが多い．

小児から分離された黄色ブドウ球菌における

1）久留米大学医学部感染制御学講座　　2）同 小児科学講座 〔〒 830-0011 久留米市旭町 67〕

MRSA の分離率の正確なデータは日本では存在しないようであるが，AMR アクションプランの 2020 年度のまとめでは日本全体としては約 50％となっている．薬剤耐性状況について，2022 年度は久留米大学小児科病棟における黄色ブドウ球菌における MRSA 分離率は 33％であり AMR アクションプランの目標値と比較して高い状況にある．NICU に限ってみると 2.1％であり，JANIS の報告と比較しても低い値であるが，過去に MRSA のアウトブレイクが起こり，NICU 病棟を閉鎖したことも複数回あるのでモニタリングや感染対策状況の確認は感染制御部が週一回継続して行っている．日本での MRSA のアウトブレイクの報告は多数あり，小児領域では特に NICU から多く報告されている[1]．NICU は閉鎖的空間であること，人工呼吸器や PI カテーテル，臍カテーテルを含む血管内留置デバイスなどの医療機器の使用，正常細菌叢が確立する前の耐性菌の曝露などにより院内感染が成立しやすい環境であることが原因とされている．一方で CA-MRSA による院内感染事例も報告されており[2, 3]，院内感染で分離された菌であるから HA-MRSA と安易に判断することができなくなってきている．最低でもアウトブレイクが発生した際には，前述のクローン型や病原因子の解析が重要であると考えられる．

もう一つ MRSA が院内感染を起こしやすい要因としては，バイオフィルムの産性能が高いことがあげられる．バイオフィルムは，菌が形成する菌体外多糖，シアル酸などのアミノ酸，菌体を含む集合体と定義され，内部の菌体が産生する autoinducer の濃度を一定に保つことでバイオフィルム内の恒常性を維持する quorum-sensing 機構により，菌の形態や数は常に管理，維持されている[4, 5]．MRSA のバイオフィルムは，extracellular DNA と表面蛋白が結合して主に形成される．生体内で形成されたバイオフィルムは菌が内部に潜伏することで生体の免疫，および抗菌薬を逃れ生存するシステムとなる．また，バイオフィルム内では物理的に薬剤移行性が低下することと，増殖速度が低下し菌自体の薬剤感受性も低下することから，前述の血管内デバイスや人工関節などに付着した場合，難治性でかつ侵襲性の感染症に発展する要因の一つと考えられている．実際にカテーテル関連血流感染症から分離された MRSA を用いてスライドガラスにバイオフィルムを作製し，そのバイオフィルムに MIC の 5 倍の濃度のバンコマイシンを投与してもバイフィルム内の菌はほとんど影響がない（**図**）．バイオフィルム内の MRSA に対しての効果が期待できる薬剤としてはダプトマイシンがあげられる．2022 年に小児適応が追加され日本でも使用可能となった．ダプトマイシンはサーファクタントで失活するため肺胞性病変に関しては無効であるため注意が必要である．

2. バンコマイシン耐性（低感受性）黄色ブドウ球菌

VISA は 1996 年に日本で初めて分離されたが，小児医療施設での集団感染例やアウトブレイクの報告はほとんどない．VISA はバンコマイシンの MIC が 4～8 μg/mL，VRSA はバンコマイシンの MIC が 16 μg/mL 以上と定義される．耐性の機序としては，VISA に関しては耐性遺伝子の保有ではなく細胞壁の肥厚によって起こる感受性の低下であることが報告されており，海外では *vanA* による VRSA が報告されているが，本邦では現時点で確認されていない．当院では海外渡航者から VISA が検出されたことはあるが，院内感染の経験はない．もし感染症が発生した場合は，感染症法に基づいて発生届の提出が必要である．治療に関しては感染症の部位にもよるが，リネゾリド，ダプトマイシン，ミノサイクリン，ST 合剤が用いられることが多い．

3. バンコマイシン耐性腸球菌

VRE は *vanA*，*vanB*，*vanC* などの耐性遺伝子のいずれかを保有している．*vanA* 保有の場合はバンコマイシン，テイコプラニンともに耐性であり，*vanB* 保有の場合はバンコマイシン耐性であるがテイコプラニンには感受性を有していることが多い．VRE に関しても本邦において小児医療施設での集団感染事例の報告はない．海外では MRSA と同様に NICU でのアウトブレイク事例は散見されている．福岡県においては，北九州で成人の病棟で VRE のアウトブレイクが複数回，し

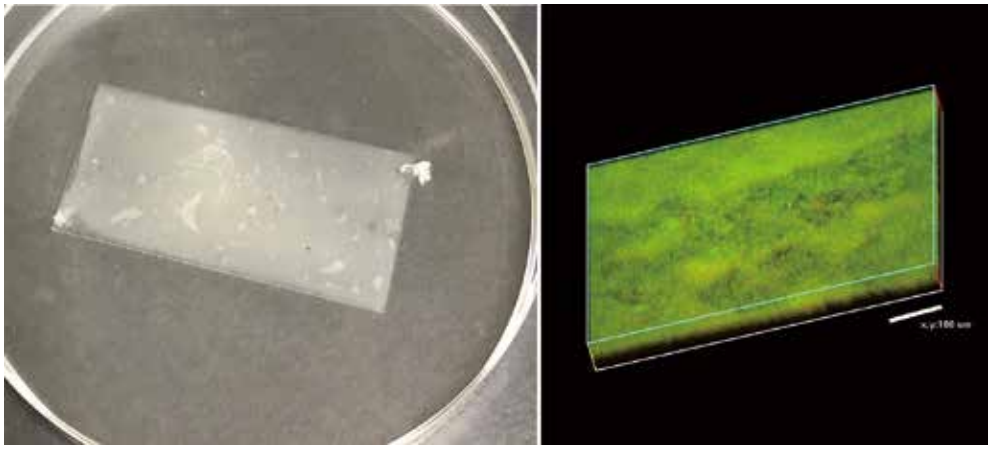

図　MRSA のバイオフィルム

カバーガラス上に MRSA のバイオフィルムを作製（左）．バイオフィルムにバンコマイシンを投与後に Live Dead stain で染色した共焦点顕微鏡の画像（右）．一部死菌（red color）を認めたがバイオフィルム内の細胞はほとんどが生菌（green color）の状態である．

かも複数の医療機関を巻き込んで発生している．2007～2016 年までが第 1 波で ST78 による複数の医療機関にまたがる形でアウトブレイクが起こっている．9 年間続いたアウトブレイクもいったん収束したが，2020 年からは ST1421 によるアウトブレイクが起こっている．2022 年からは ST17 とまた異なるタイプが同様に複数の医療施設を巻き込んで分離されており，現在も同株による第 3 波は継続中である．VRE は MIC が低い株が存在し，また発育が遅い菌株も存在するため見過ごされることがある．疑わし菌株は 35 ℃の低温培養で感受性試験を行い，72時間培養することが重要である．

当院では，米国で悪性リンパ腫の治療が開始され，治療継続のために当院に入院になった症例のみ入院時スクリーニング検査において VRE を検出した．当然ながら個室での入院管理で原疾患の治療を行っているが，監視培養では持続的に VRE が検出されている．海外の医療施設から転院になる場合は，特に VRE の保菌の指摘がない場合でも注意が必要である．

ま と め

小児の医療施設において，院内感染の原因となり得るグラム陽性菌について概説した．現時点では MRSA が小児領域の院内感染の主要な微生物であるが，CA-MRSA の市中での拡大により，古典的な HA-MRSA との区別が難しくなりつつある．CA-MRSA は PVL 産生株や TSST-1 産生株が含まれるので，入院中の基礎疾患のある新生児，小児で広がると致死的な状況に至る可能性があるので今後も注視していく必要がある．VISA，VRE に関しては，海外渡航者の増加やマスギャザリングの増加に伴い拡大する可能性がある．新規抗菌薬が期待できない状況を加味すると，今後も継続した薬剤耐性菌の詳細なモニタリングが重要であると考える．

著者は日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません．

文　献

1）山田貴子：POT 法で解明された当院新生児センターにおける methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）アウトブレイクの伝播様式．日本臨床微生物学雑誌 26：311-316，2016

2）Nagao M, et al：First out-break of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 harboring the Panton-Valentine leukocidin genes

among Japanese healthcare workers and hospitalized patients. Am J Infect Control 38：e37-39, 2010
3) Takadama S, et al：Dissemination of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 clone in multiple hospitals in Tokyo, Japan. Clin Microbiol Infect 24：1211.e1-1211.e7, 2018
4) Costerton JW, et al：Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 284：1318-1322, 1999
5) Sakai Y, et al：Infection Control for a Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Outbreak in an Advanced Emergency Medical Services Center. Antibiotics 10：1537, 2021

* * *