

## 抗菌薬が効かない耐性菌と“One Health”について



感染対策室 佐藤 守彦

### 【諸言】

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)など、抗菌薬が効かない耐性菌が世界的な規模で問題となっている。これらは単純に院内感染などの医療現場だけの問題ではなく、農林畜産水産業や獣医分野、環境分野まで包括して考えていくべき時代となっている。また、世界的に毎年のように新たな感染症（新興感染症）や以前流行したものが再び流行した感染症（再興感染症）が発生している。これらのすべての領域に渡って、地球規模で一体的に問題解決に取り組もうとする考えを“One Health”と呼んでいる。

### 【人畜共通感染症】

今世紀に入ってから様々な感染症が世界で、あるいは日本国内で問題となった。たとえば牛海綿状脳症(BSE)、重症急性呼吸器症候群(SARS)、高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)、新型インフルエンザ(A H1N1 pdm 2009)、重症熱性血小板減少症候群(SFTS)、デング熱、エボラ出血熱、中東呼吸器症候群(MERS)、ジカウィルス感染症などである。これらはすべて動物に起源を持つか、蚊やダニなどの節足動物に媒介される人畜共通感染症である。これらの流行の原因として、①世界的規模の森林開発、②輸送手段のグローバル化、スピード化、③家畜飼育の大規模化などが指摘されている。これらを制御するためには医療分野と農林畜産水産分野、獣医分野の連携が重要である。特に国境を越えて拡散する可能性のある高病原性鳥インフルエンザ(HPAI)では世界保健機関(WHO)、国際連合食糧農業機関(FAO)、国際獣疫事務局(OIE)の密接な連携が必須となっている。

### 【医療分野での耐性菌】

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)はペニシリン系、セフェム系抗菌薬に加えてカルバペネム系抗菌薬を不活性化するカルバペネマーゼという酵素を産生する場合がある。(厳密には、これをカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)という。)欧州ではOXA-48、米国ではKPC、南アジアではNDM、韓国ではGESというタイプのカルバペネマーゼが多く検出されている。2013年には米国疾病管理センター(CDC)が、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)を”悪夢の耐性菌”と呼んで警告を発した。国内では平成26年9月から感染症法5類全数把握となっている。国内では海外と比較すると今のところそれほど多くはないが、複数の病院で院内感染によるアウトブレイクを起こしている。また、“悪夢の耐性菌”(CRE)の特効薬であるコリスチンが効かない遺伝子(*mcr-1*)を保有する耐性菌も発見、報告されている。他にも多剤耐性緑膿菌(MDRP)や多剤耐性アシネトバクター(MDRA)など多くの耐性菌が世界中で猛威をふるっており、英国デービッド・キャメロン前首相の要請でJim O' Neill (Goldman Sachsの元チーフエコノミスト) が制作した報告書は、2050年までに耐性菌によって毎年世界で1000万人が死亡するという衝撃的な内容となっている。

### 【農林分野での耐性菌】

国内では農薬として、streptomycin、oxytetracyclin、gentamicinなどの抗菌薬が使用されている。これらは土壌を汚染し、河川や湖沼に流入しているため環境中に耐性菌が発生する原因となりうる。

### 【畜産分野での耐性菌】

既に1969年英国議会に提出されたSwan報告は、耐性菌発生の視点から家畜用抗菌薬の使用には十分な規制措置が必要と勧告していた。現在、主にテトラサイクリン系、サルファ剤、マクロライド系抗菌薬が動物用医薬品や飼料添加物として使用されており、医療分野よりも使用量のはるかに多いといわれている。抗菌薬に曝露された動物の体内で耐性菌が増殖し、我々が普段利用している食肉などからも耐性菌が検出されている。国内では獣医師や畜産水産関係者などに抗菌薬の慎重使用(prudent use)が求められている。農林水産省では平成11年から国内の畜産動物における耐性菌のモニタリングを行なっている(JVARM)。

### 【水産分野での耐性菌】

飼料に混ぜる形で、テトラサイクリン系、マクロライド系、ペニシリン系などの抗菌薬が使用されている。水圏に存在する *Aeromonas hydrophila*、*Edwardsiella tarda*、*Vibrio vulnificus* などの耐性菌が報告されている。

継続的な耐性菌モニタリングは今後の課題である。

### 【環境分野での耐性菌】

医療分野や畜産分野で使用された抗菌薬が土壌や地下水を汚染し、やがて河川や湖沼に流れ込み、そこで抗菌薬に曝露された細菌から耐性菌が選択的に発生している。また、南極大陸を含む世界中の氷河や雪渓からも耐性菌が発見されており、動物や渡り鳥の糞便や大気からの拡散が疑われている。人間の社会活動によって、地球環境全体がくまなく耐性菌で汚染されているのではないかと危惧される。

### 【愛玩動物の耐性菌】

愛玩動物の治療には、ペニシリン系、セフェム系、マクロライド系などの抗菌薬が使用される。農林水産省の動物用抗菌薬販売量調査の対象外であり、実態は不明である。耐性菌モニタリングも農林水産省のJVARMの対象外となっているが、犬や猫からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が報告されている。また獣医師や獣医療スタッフからもMRSA保菌の報告があり、今後は動物病院での院内感染対策も課題となると思われる。

### 【“One Health”に関する国際会議】

医師、獣医師、世界各地域からの参加者が“One Health”の概念の重要な側面を学び、議論することを目的として、第1回世界獣医師会・世界医師会“One Health”に関する国際会議が2015年5月スペイン・マドリードで開催された。また、“One Health”の理念を国際的に普及・推進することを目的として、第2回世界獣医師会・世界医師会“One Health”に関する国際会議が2016年11月に福岡県北九州市で開催の予定である。

### 【結語】

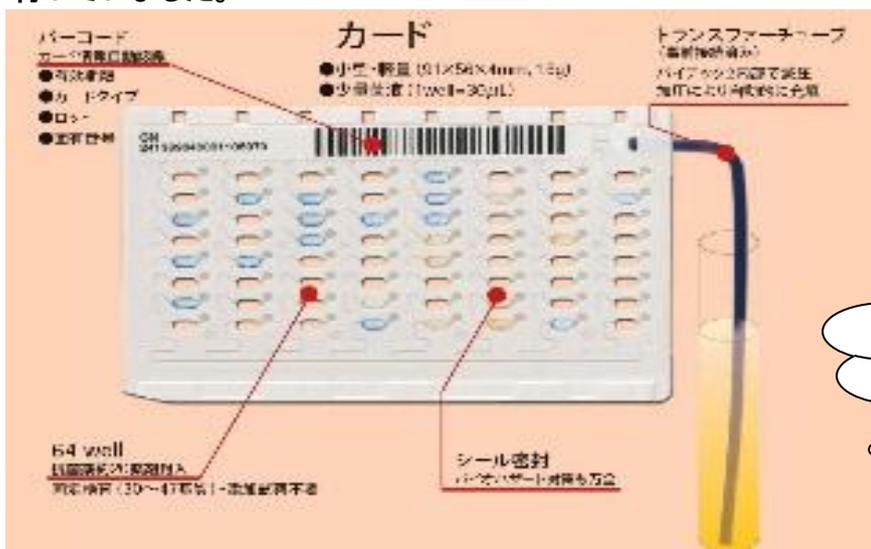
耐性菌対策は世界的な視野に立って“**One Health**”の考えに沿って実行されるべきであり、専門家のみならず広く周知されるべきと考える。

## 細菌の新しい同定方法 ～質量分析法: MALDI-TOF MS～

質量分析法とは、細菌に含有されているタンパク質やペプチドなどの分子の重さ(質量)を計測して、その値をデータベースに照合してパターンマッチングを行い、菌種を同定する検査法です。

### 【従来の菌種推定は?】

従来の同定検査では、下図のような64のウェルを設けたカードを用いて同定を行っていました。ウェル内部には生化学的反応基質が含有されており、菌液のもつ酵素と基質の反応パターンにより菌種の推定を行っていました。



【反応時間は5～10時間】

測定から報告までに長い時間がかかっていた。

## 【新しい同定方法は？】

質量分析法はMALDI-TOF MS(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight Mass Spectrometer)の略称で、反応系は従来の方法とは全く異なる方法で行われます。



【10分前後】で同定可能  
生化学的反応を必要とせず、同定までの時間が大幅に短くなりました。

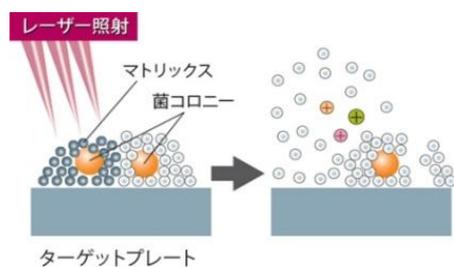
## 【質量分析による微生物同定原理】

ステップ 1 試料タンパクのイオン化：菌コロニーをマトリックスという試薬で包み込み、レーザーで照射します。すると、菌タンパクは緩やかにイオン化されます。

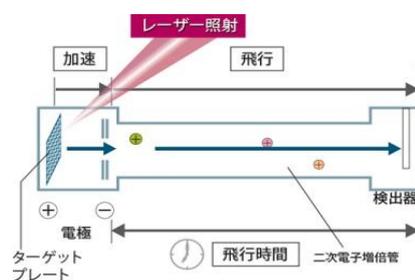
ステップ 2 イオンの分離：イオン化した菌タンパクは質量分析機の中で加速され、高真空の二次電子増倍管中を飛行します。分子量に応じて検出器への到着時間が異なることを利用して分離させます。

ステップ 3 横軸に質量(質量電荷比:m/z)、縦軸にイオン強度をとったスペクトルと、ライブラリーのスペクトル(いわゆる、菌それぞれが持つ指紋の様なもの)と照合し、菌を同定します。

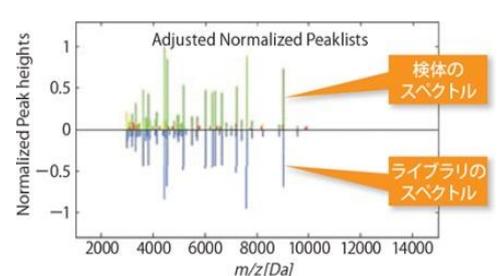
①



②



③



## 【質量分析の活用】

コロニーからの菌種の推定時間が格段に短くなり、同定結果を速やかに現場に返すことが出来る為、アンチバイオグラムと組み合わせた適切な抗菌薬投与に繋がられます。

一般細菌以外にも嫌気性菌や抗酸菌、糸状菌、酵母様真菌の同定も可能であり現在もライブラリーの増設が進んでいます。

## 【最後に…】

MALDI-TOF MSの登場は細菌検査に大きな変化を与えてくれました。しかし質量分析はあくまで同定の検査であり、その他の感受性検査や鏡検などが必須である事は変わりありません。検査結果は基本的に技師一人一人の技術の向上が伴って始めて迅速で精度の高いものとなります。当院の微生物検査室も、**いざMALDI-TOF MS導入となったあかつきには**より早期の臨床診断に貢献できるようにと切磋琢磨しています。(小泉多恵子)

# ～ご協力お願い致します～

## ◇検体検査オーダー漏れ

現在、**6ヶ月で111件**の採血オーダー漏れが発生しています。

採血業務は朝7:30より実施しています。オーダー漏れがあった場合、担当医師や診療科クランクへの確認が出来ず採血に来られた患者様を1時間近くお待たせする事もあります。

### 【オーダー漏れ時の流れ】

- ①採血受付
- ②オーダー漏れ発覚
- ③患者様への確認と説明
- ④担当医師や診療科クランクへの確認と連絡  
(電話が繋がらない場合も多く、その際待ち時間は一時間を超える事も！)
- ⑤お待ちいただく事を再度患者様へ説明  
(患者様にはご不快な思いをさせる事もしばしば・・・)

### 【一人の患者様対応にかかる時間】

**約30分**

(その間採血業務が滞ります！)

\* オーダー漏れの多い先生方には、個別に注意喚起をしていきたいと考えております。

## ◇検体検査の追加

現在、**1日に40件～50件**の追加の電話を受けており、通常業務のに支障を来たしております。

もちろん、検査結果や患者の状態によっては追加検査が発生する事があるのは承知しておりますが、追加検査への理解とご協力をお願い致します。

### 【追加オーダー時の流れ】

- ①担当医師より検査部へ追加の電話
- ②検体の検索作業
- ③追加項目と必要量の確認
- ④オーダーラベル発行と測定

### 【1検体追加における処理時間】×一日の件数

**約5分×50件=250分!!!**

(4時間10分)

\* 7/14より追加検査専用PHS:9142を開始しました。

現在の検査室の状況をご理解頂きご協力お願い致します。

**検査結果の迅速な報告や精度向上は、検査部だけの力では行えません。  
重ねて皆様にご協力をお願い致します。**

(小野祐太郎)



★再生医療等製品

再生医療新法が施行されて1年半が過ぎ、各施設で再生医療が普及してきている。

再生医療等製品とは、(1)人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの、または疾病の治療・予防を目的として使用するもの(2)遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するものとされる。現在は、2社から再生医療等製品が承認されており、今後も新たな再生医療等製品の承認が期待される。

(1)世界初の心不全治療用の再生医療等製品「ハートシート」

ハートシートは、患者さんの大腿部から採取した筋肉組織に含まれる骨格筋芽細胞を培養してシート状に調製し、患者さんの心臓表面に移植する製品で、虚血性心疾患による重症心不全の治療を目的としている。

薬物治療や冠動脈バイパス手術などの標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療の新たな選択肢として期待されるでしょう。

**\* 治療に必要な細胞シート代(5枚) : 1470万円**



テルモ プレスリリースより転載

(2)「テムセル®HS注」- 日本初の他家由来 再生医療等製品

ヒト間葉系幹細胞(MSC)を利用した再生医療等製品「テムセル®HS注」について、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(急性GVHD)」を適応症として、厚生労働省より製造販売承認を取得。

テムセル®HS注は、JCRファーマ社が2003年に米国オサイリス社から技術導入し、日本国内において造血幹細胞移植後に発症する重篤な合併症である急性GVHDの治療製品として開発をされた。

健康な成人から採取した骨髓液から分離し、拡大培養したMSCを静脈内に投与し、その細胞自体が有する能力を利用して疾病を治療するという画期的な製品である。他家細胞であるにもかかわらずMSC自体の免疫原性が弱いため、通常の医薬品と同様に、組織型等を合わせる事なく、必要とされる患者さんに広く投与できるという利点があり、急性GVHDの治療における新たな選択肢となるでしょう。

**\* 用法・用量 :** 通常、体重1 kg当たりMSCとして1回 $2 \times 10^6$ 個を、1バッグ当たり生理食塩液18mLで希釈して、4mL/分を目安に緩徐に点滴静注する。1週間に2回、投与間隔は3日以上とし、4週間投与する。□

**\* 薬価 : 868,680円/1バッグ**

◆急性移植片対宿主病とは

造血幹細胞移植後の予後を左右する移植関連合併症の一つで、移植された造血幹細胞に含まれる免疫担当細胞(リンパ球など)が、患者さんの身体を異物とみなして攻撃する疾患。



JCRファーマ プレスリリースより転載

(佐藤勉)

# 凝固・血沈の採血量

こんにちは。検査部の飯原と申します。  
突然ですが、凝固と血沈には決められた採血量があることはご存じでしょうか？  
こちらが凝固と血沈の採血管です。



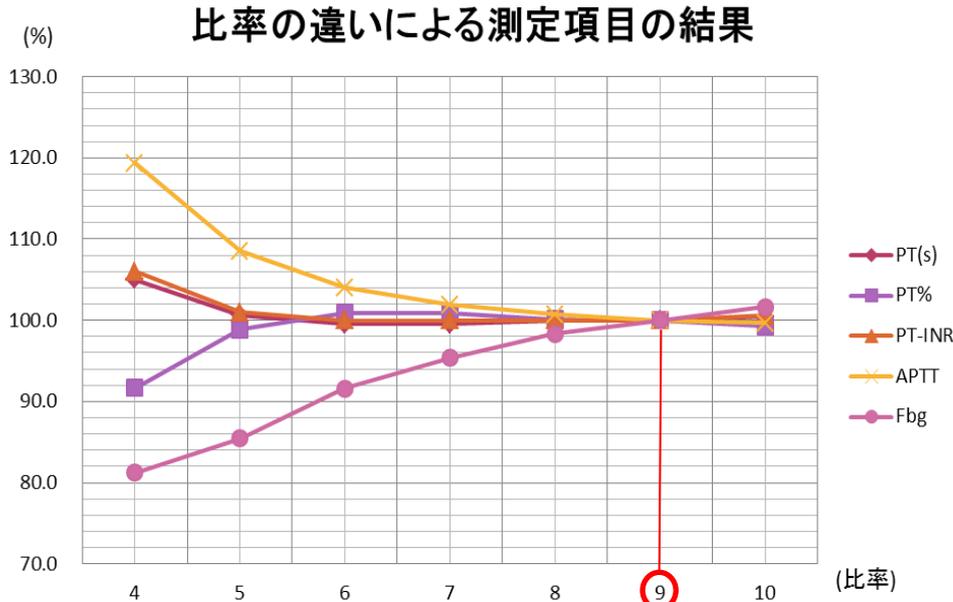
分かりやすく青いライン  
を引いたものがこちら  
⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒⇒

それぞれ抗凝固剤と血液の割合が決められており、凝固は採血管に引いてある白いライン。血沈は実際ラインがないのですが、右上の写真の青いラインまで採血をする必要があります。

## Q、なぜ決められた採血量を取る必要があるのか？

A、採血管には血液が固まらないようにするための抗凝固剤が入っている物があり、こちらの2本にも「クエン酸ナトリウム」という抗凝固剤が使われています。クエン酸ナトリウムは液体状の抗凝固剤であるため、血液が希釈された状態になります。採血量が少なければ少ないほど血液が希釈されてしまうため検査結果に影響が出てきてしまいます。

例)凝固 横軸は全体量中の血液の割合、縦軸は真値を100%とした時の値の変化の割合を示しています。凝固の比率は血液9:1抗凝固剤なので比率9のところが真値になります。



血液の割合が少なくなるほどPT、APTTの値は上昇し、Fbgの値は低下しているのが分かります。血液の採血量が少ないと患者様に正しい検査結果を返すことが出来なくなってしまうため抗凝固剤との割合をしっかりと守って採血する必要があります。

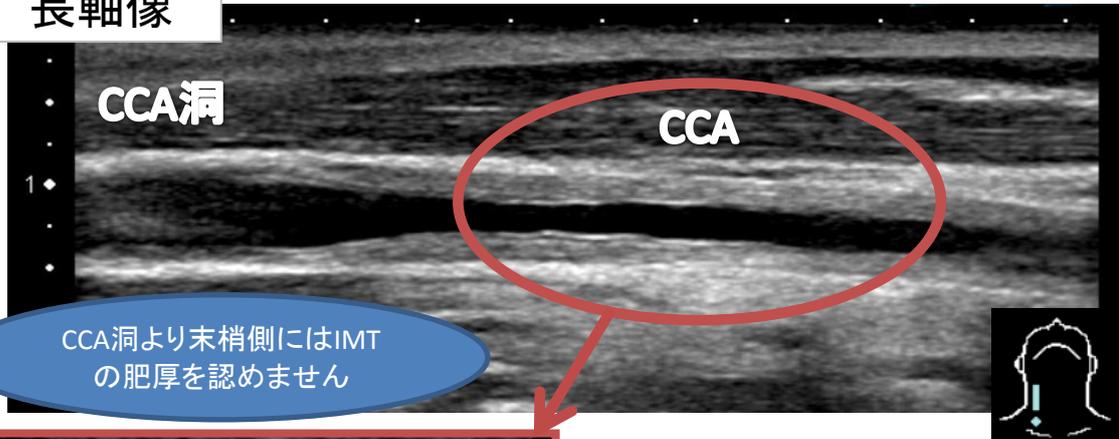
例に挙げたのは凝固の採血結果ですが血沈も同じ理由です。他にも採血量の必要な検査はありますが、今回は頻繁に検査されている凝固と血沈を紹介しました。何かご不明な点がございましたら検査 飯原までお願いします。

# US Question

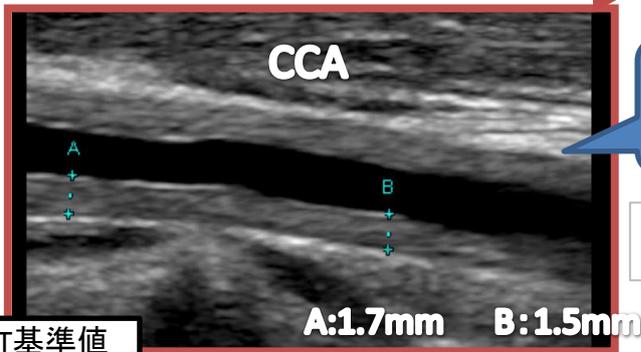
40代 女性。原因不明の発熱とだるさにて他院内科入院。  
頸動脈エコーにて頸動脈狭窄疑われ、当院紹介。  
身体所見としてはスプーンネイルを認めます。  
以下の画像は右頸動脈の超音波画像です

特徴的な所見が見られますが、考えられる疾患は何でしょう？

## 長軸像



CCA洞より末梢側にはIMTの肥厚を認めません

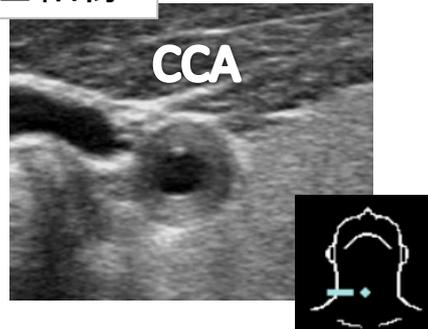


IMT基準値  
1.0mm以下

A:1.7mm B:1.5mm

CCA近位部からCCA洞手前にかけて  
IMTの全周性肥厚を認めます

## 短軸像



CCA: 総頸動脈  
CCA洞: 総頸動脈洞  
IMT: 内膜中膜複合体厚

## Answer

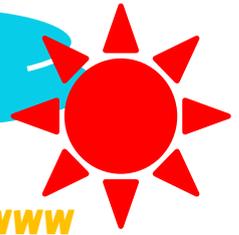
高安動脈炎

高安動脈炎とは大動脈やそこから分かれてくる大きな血管(腕頭動脈、鎖骨下動脈、総頸動脈、腎動脈、総腸骨動脈)肺動脈に炎症が生じ、血管が狭窄や閉塞を起こします。脳、心臓、腎臓といった重要な障害を与えたり、手足が疲れたりする原因不明の難病です。高安動脈炎の患者さんの9割は女性で、15~35歳の若い女性に多いといわれていますが、近年は男性の発症数も増えていっています。

エコー所見として、総頸動脈におけるIMTの全周性の肥厚、アカロニサインを認めます。



# 今年度入職職員を紹介



入職から3ヶ月たちました、6名の紹介です。一言どうぞ〜www

## 検体検査

②寺田裕輝:この先社会人、そして医療に携わる人間として、今の仕事を通して少しずつ成長していきたいと思ひます。まだまだ未熟ではございますが頑張りたいと思ひます。

①中嶋唯:まだ分からないことがたくさんありますが、先輩たちに早く追いつけるように自分なりに一生懸命頑張ります。



## 生理検査

③齋藤芽唯:まだ仕事を覚えるだけで精一杯ですが、周りのことをよく見て考えて行動できるようになりたいです。検査技師として一人前になれるよう頑張りたいと思ひます。



④高田菜:早く仕事を覚え、効率よく働けるように頑張ります。患者さんに丁寧に接することを心がけて検査を行っていきたく思ひます。

⑤佐藤理香:まだまだ先輩方に頼ってしまう部分も多く、ご迷惑をおかけしてはありますが、これから先、湘南鎌倉総合病院で活躍できるよう、毎日少しずつでも進歩してきたい思ひます。

⑥余川瑠璃:まだ慣れないことが多く、至らない部分ばかりですが、「あなたに検査してもらえて良かった」と言っていただけのような検査技師になれるよう、毎日笑顔で頑張りたいと思ひます。

(脇山晴奈)

**編集後記:**夏本番を迎え皆様いかがお過ごしでしょうか。湿度気温も高くて体調を崩しやすい季節ですが、検査部の新人さんは元気に頑張っています。この広報誌が発行される頃には甲子園全国大会の真っ最中ですね。今年はオリンピックもあったので、TVの前に長時間居ることも多かったのではないのでしょうか。屋内に居る場合も熱中症には注意が必要です。こまめに水分をとって適温を意識して元気に乗り過ごしましょう!! (坂井由紀子)

## お問い合わせ

記事に関するお問い合わせは検査部広報誌担当:坂井までお願い致します。

