総説 第47・48回教育研修会（2017年口腔四学会合同研修会）
「口腔外科領域における「感染症」の診断と治療」

グローバル化時代の感染症

浮村 聡¹⁾・植野 高章²⁾

Infectious disease in global times

UKIMURA Akira¹⁾・UENO Takaaki²⁾

Abstract: National Action Plan on Antimicrobial Resistance was developed in 2016 accordingly by the Ministerial Meeting in Japan, because the inappropriate use of antimicrobials has been indicated as the background to the global spread of antimicrobial resistance. National Action Plan is structured around goals in the following six areas: (1) Public Awareness and Education, (2) Surveillance and Monitoring, (3) Infection Prevention and Control, (4) Appropriate Use of Antimicrobials, (5) Research and Development, and (6) International Cooperation. It is required to adopt a global “One Health” approach, which addressed both human and animal health together. We reported an outbreak of multi-drug resistance *Pseudomonas aeruginosa* with a new antimicrobial resistant gene, GES-5, and we hypothesized that cross-contamination due to poor hand hygiene was the main cause of transmission and that sharing unsanitary portable oral-care devices may have contributed to transmission between patients. Standard precautions are applicable to all settings in which dental treatment is provided.

Key words: one health (ワンヘルス), antimicrobial resistance (薬剤耐性), standard precautions (標準予防策)

緒言

今はまさにグローバル化時代となり、感染症も国家を超えたグローバル化時代に入ったとされている¹⁾。感染症に関しては20世紀終盤以降、新興の感染症、例えば重症急性呼吸器症候群 (SARS)、高病原性トリインフルエンザ、エボラ出血熱、ジカウイルス感染症などが次々と出現してきた。疾患の面からみると、現在我々は1. 新興・再興感染症、2. エイズ、マラリア、結核という患者数が多く、対策の困難な感染症、3. 薬剤耐性菌の3つの課題に直面しているといえる。

感染症のグローバル化の要因は第一に人口増加である。世界の人口は産業革命以降増加し、大都市が形成され、人が密集して住むようになったことが感染者数の増加に密接に関連していると考えられる。エボラ出血熱、ジ

カウイルス感染症は、ジャングルや島々に限られていた感染症が都市で流行したことが要因になっているといえる。第二の要因は交通の発達である。SARSはジェット機による大量輸送が瞬く間に世界中に感染症を拡散させた代表的な例といえる。日本における20代女性の梅毒の著増と人の移動の関連が推定されている。第三の要因は食の産業革命といえる。腸管出血性大腸菌感染症と加工肉、伝染性海綿状脳症と草食動物への肉骨粉の使用、畜産業や水産業における抗菌薬の使用と細菌の耐性化などがこの要因に関連した代表的な事例といえる。そしてとくに薬剤耐性菌を論じるにおいてはすでに人のみを対象としているだけでは片手落ちの時代となり、人の衛生、家畜の衛生、環境の衛生の関係者が連携して対策に取り組むべきであるといった“One Health”の理念を普及・推進させることが求められている (図1)²⁾。

¹⁾ 大阪医科大学附属病院感染対策室
(主任: 浮村 聡教授)

²⁾ 大阪医科大学口腔外科学教室
(主任: 植野高章教授)

¹⁾ Infection Control Center, Osaka Medical College Hospital
(Chief: Prof. UKIMURA Akira)

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery Infectious Disease in Global times (Chief: Prof. UENO Takaaki)

1. 薬剤耐性 (Antimicrobial resistance, AMR) アクションプラン

抗菌薬の不適切な使用を背景にして、薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、国際的に問題となっている³⁾。2014年にイギリス政

図1 ワンヘルス・アプローチ

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> から引用

府とウェルカムトラストは2013年時点でのAMRに起因する死亡者数は低く見積もって70万人と報告している⁴⁾。しかし薬剤耐性菌が現在のペースで増加し、我々が何も対策を取らなかった場合には2050年には全世界で推定1,000万人の死亡者が出るとし、これは現在の癌による死亡者数の820万人を凌駕する驚異的な数字である。2015年の世界保健総会では薬剤耐性 (Antimicrobial resistance, AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択された。これを受け厚生労働省は伊勢志摩サミット直前にAMRアクションプランを策定した²⁾。AMRアクションプランは関係省庁・関係機関等がワンヘルス・アプローチの視野に立ち、共同して集中的に取り組むべき内容をまとめたものである。計画は今後5年間(2016～2020年)において6つの分野、すなわち1. 普及啓発・教育、2. 動向調査・監視、3. 感染予防・管理、4. 抗微生物剤の適正使用、5. 研究開発・創薬、6. 国際協力においてこれらに関する「目標」や、その目標ごとに「戦略」および「具体的な取組」等を盛り込むとされている⁵⁾。(図2, 3) このうち1. 2. 3. 4は筆者ら感染制御に関する仕事に従事するものにとっての日常業務といえる。またこのAMRアクションプランには耐性菌と抗菌薬使用量についての具体的な成果目標が定められている。

2. 薬剤耐性菌の現状把握： 市中感染が高度耐性菌で発症する時代

フレミングによりカビがペニシリンを産生していることが発見されたのが1928年で翌年にそのことが発表された。ペニシリンが市場に出る前からペニシリン耐性菌は存在し、抗菌薬の歴史は耐性菌の歴史であった²⁾。ただし抗菌薬が次々と開発されていた時代には耐性菌はさほど大きな問題となっていなかった。その理由として例えばメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が出現しても抗MRSA薬が次々に開発されていた背景があったからともいえる。し

かし今や新規の抗菌薬の開発は急ブレーキがかかった状況にある³⁾。したがって現在使用している抗菌薬の有効性を少しでも長く維持する方策が必要とされる。

さらにMRSAが問題となった20世紀終盤には市中感染症は感受性良好菌、院内感染症においてのみ耐性菌が検出されるのが通常であった。また耐性菌の多くは日和見感染の原因の弱毒菌であった。しかし現在は市中感染症の原因菌が高度耐性菌である時代が始まったと考えられる。耐性が生じるメカニズムは突然変異によるものと耐性遺伝子獲得によるものに大別できる。他に抗菌薬の入る穴(ポリーリン)や抗菌薬をくみ出すポンプの変化によるものもあり、これらの機序による耐性化は緑膿菌などで良く認められる。また突然変異によるものは耐性度もあまり高くなく、ことが多く伝達性も低いことが多い。しかし、耐性遺伝子獲得によるものは耐性度が高く、遺伝子が伝達性をもつことが予測され、とくにプラスミドによるものは異なった菌種間でも伝播し問題である。現在市中で認められる代表的な耐性菌はESBL産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, CRE)などで、これらはまさに耐性遺伝子がプラスミドを介して伝播する耐性菌である。とくにCREに関しては、「悪夢の耐性菌」として米国疾病対策予防センターが警告を発し⁶⁾、日本でもCREによるアウトブレイク事例をきっかけに⁷⁾、2014年9月19日に感染症法施行規則(省令)が改正され、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」が、5類全数報告疾患に指定され、全国すべての医療機関で該当する感染症の患者を診断した場合には保健所に届け出ることが義務付けられた。CREの問題点は以下の点にある。1. CREは高度な耐性を有し、治療薬が限定され、致死率が高い。2. 日本に多いカルバペネム耐性遺伝子のIMP型にはIMP-1とIMP-6があるが、IMP-6産生菌はイミペネムに対し「感性」と判定されることが多いため、通常の検査で見逃される可能性も否定できず、ステルス型ともいわれる。3. 腸内細菌科の代表的な菌の大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター属、シトロバクター属などはまさに腸内常在菌であり、腸内に保菌すると除菌がきわめて困難であり、環境汚染や健康人の保菌者の拡大が懸念される。4. IMPはプラスミド伝播するため異なる菌種でも水平伝播のことがあり、アウトブレイクの判断に遅れが生じる懸念がある。

実際に他国では肺炎桿菌の70%がCREである国もある。一方で日本におけるCREは0.1～0.2%とされ、AMRアクションプランにはCREの検出率の抑制に関する数値目標として現状維持の0.1～0.2%という数値が示されている²⁾。しかしオムツ使用患者では10%を超える検出率であったという報告もあり、CREによる感染症が市中発症する時代が日本でも始まった可能性は否定できない。まずは行政

図2 1. 普及啓発・教育, 2. 動向調査・監視, 4. 抗微生物剤

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120777.pdf> から引用

図3 3. 感染予防・管理, 5. 研究開発・創薬, 6. 国際協力

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120777.pdf> から引用

と地域の基幹病院が協力して CRE の実態調査を進めるとともに、感染制御に関連した対策を進めていく必要がある。

3. 地域の中小病院での本邦初の耐性菌による院内感染事例

大阪医科大学附属病院は中心となって地域の感染制御のレベルアップのための「北摂四医師会感染対策ネットワーク」(70 万人医療圏の主要 26 病院、総計約 4,000 床以上)を立ち上げた。その後 2013 年 12 月ネットワーク内の中小規模の病院にて多剤耐性緑膿菌 (Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRP) によるアウトブレイクが発生しマスコミで報道された。患者検体と環境から検出された 16 株の MDRP 遺伝子解析が、大阪府公衆衛生研究所により実施され、その結果はすべて同一の菌株で本邦初の耐性遺伝子 GES-5 による MDRP であった^{8,9)}。しかしこの MDRP は確かにカルバペネム、ニューキノロン、アミノ配糖体に関しては耐性であったが、アズトレオナムには感受性があり、また第四世代セフェム系に関しては耐性から感受性まで感受性に差があった。すなわち、抗菌薬感受性に関する表現型は株により異なっており、通常の感受性検査のみでは同一株と認識することが困難で、また GES-5 というカルバペネマーゼを産生しているにも関わらず通常細菌検査室で行う検出法ではカルバペネマーゼを検出することが困難であった。著者らのネットワークは保健所の依頼を受け国立感染症情報センター、大阪府公衆衛生研究所、保健所、第三者機関の専門家とともにこのアウトブレイクのコントロールを開始した。

今回のアウトブレイクにおいては、保健所の指導の下、依頼を受けた多施設の対策チームが実際の対策を実施し、その成果を評価チームが評価するという体制を構築して、アウトブレイクを収束させることができた。その内容は、標準予防策ならびに感染経路別予防策の徹底、啓発と情報の共有、感染症診療支援など多岐にわたった。その後この病院では 2 度この MDRP による敗血症が発生したが、著者らは感染症診療支援として、アズトレオナムを含む抗菌薬併用療法を行うように助言し、2 度とも治癒させることができた。また、地域における耐性菌の広がり監視体制構築も重要な課題と考えられ、著者らは地域の MDRP における GES-5 をもつ耐性菌の地域内の伝播状況を調査するための遺伝子学的検討方法として、各種カルバペネマーゼである GES, OXA-48, IMP, VIM, KPC を同時に検出可能なマルチプレックス PCR 法¹⁰⁾による GES-5 の検出と緑膿菌 PCR-based open reading frametyping 法 (POT 法)¹¹⁾を用いた。POT 法は従来の標準的な方法であったパルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE) よりも容易で、菌主幹で保有

状態にある遺伝子の読み取り枠 (open reading frame, ORF) をマルチプレックス PCR で検出し、その保有パターンによって遺伝子型 (POT 型) を決定し、遺伝子が同一か否かの判定を行う方法である。POT 法は PFGE より安価かつ短時間で実施でき、さらに遺伝子型を数値化し結果として報告が可能であり、比較が容易であることが利点と考えられる。その結果この地域で認められた他の MDRP 株では GES-5 陽性株を認めず、今回の遺伝子型と同一の MDRP も認められなかった (図 4)。中小規模の病院では、大病院に比べ資源が限られているため、実施および継続可能な対策に制約があり、病院の状況に応じ適切な対策を決める必要がある。今回のような遺伝子的検索の必要な事例においては、より大きな規模の病院でも対応は困難と考えられる。地域における多剤耐性菌の伝播を抑制するために、所轄保健所と感染管理ネットワークが協力して、耐性菌のサーベイランスと病院の状況に応じた感染対策が適切に行われているか否かの確認を今後も継続していくことは重要と考えられる。

このアウトブレイク拡大の 1 つの要因として、この病院では歯科衛生士によるポータブルの口腔ケア用の装置を用いた口腔ケアが行われていたが、その運用が感染対策上きわめて不適切であることが判明した。この装置はプラスチック製のデバイスを患者の口腔内に挿入して吸引を行いながら、同じ装置に装備された電動歯ブラシなどを用いて口腔ケアを行うものとなっている。このような装置自体が本来個人使用とすべきものであり、少なくとも口腔内に挿入するデバイスは個人使用とすべきと考えられる。またこの事例では口腔内に挿入するデバイスの現場における一次洗浄が問題と考えられた。医療施設では医療器具はディスポーザブルとし、再利用しないのが理想的であるが、コストの面からすべてでディスポーザブルとすることには無理がある。次のレベルとしては清潔なものと不潔となったものとの経路は交叉せずワンウェイで運用されることが求められる。すなわち病棟などの現場で行う一次洗浄は、周辺環境の汚染を生むことからできるだけ洗浄、消毒、滅菌に関しては中央化することが理想である。本事例では吸引のため口腔内に挿入したデバイスを各病棟のシンクにて一次洗浄したことによりシンクの耐性菌による汚染と水平伝播の拡大を招いた可能性が示唆された。

また本事例では標準予防策の重要性が再認識された。すべての医療の現場で感染対策のため、標準予防策の実施が求められている。標準予防策とは患者と医療従事者の双方からの感染を防止するということであり、感染を防止するために「すべての生体湿性物質は感染性があるものとして扱う」ことが求められる。すなわちすべての患者の ①血液、②汗を除くすべての体液、分泌物、排泄物、③粘膜、④損

図4 マルチプレックス PCR の結果, 緑膿菌 POT 法の結果と POT 番号

- a: マルチプレックス PCR の結果; マルチプレックス PCR のプライマーは文献 4 による [左から菌株 1, 菌株 2, GES 陽性コントロール株, M (分子量マーカー)].
- b: 緑膿菌 POT 法の結果; 左から MK (分子量マーカー), 1-1: 菌株 1 の POT 1 法, 2-1: 緑膿菌の POT 法の結果は今回の GES-5 産生菌は POT 番号 207-56 であり, 図に示す緑膿菌は 636-48 と 636-50 番となり POT 番号のみで遺伝子が異なるという情報を共有できる. 菌株 2 の POT 1 法, 陽性コントロールの POT 1 法, 2-2: 菌株 2 の POT 2 法, 陽性コントロールの POT 2 法, MK.
- c: 緑膿菌 POT 法の反応 1 と反応 2 の陽性産物の分子量と POT 番号の算出法.

傷した皮膚は感染の可能性があるものとして対応することが求められている. しかし, 耐性菌が検出された患者での感染経路別予防策は実施されていたが, 標準予防策の考え方が浸透していなかったことが, アウトブレイクの最大の要因と推定された. この事例からは医科における感染対策もまだまだ不十分な面があるが, 歯科領域における感染対策はさらに立ち遅れている現状が再認識された.

4. 歯科領域での感染対策

最近口腔ケアの実施により誤嚥性肺炎の発症を抑制できるというエビデンスが蓄積されている¹²⁾. また周術期における口腔ケアに対する管理料が算定されるようになり口腔衛生管理が注目され, 口腔ケアが盛んに行われるようになってきた. しかし一方で例えばエアタービンなどが十分な滅菌処理を行われず使用されている実態が新聞報道されるなど, 歯科口腔外科領域の診療現場では, 知識, コストなどの多くのハードルが存在し, 必ずしも十分な感染対策が実施されている訳ではないと考えられる. そこで歯科口腔外科領域における感染対策のレベルアップのため, 最近国公立大学附属病院感染対策協議会により歯科における院

表 1 国公立大学附属病院感染対策協議会歯科における院内感染ガイドライン改訂第 2 版より抜粋 (一部改変)

1) 観血的治療

- ①血液や体液などで衣服が汚染される危険性がある場合は, ガウンまたはエプロンを着用する (A II).
- ②血液や体液の飛散が予想される場合には, マスク, フェイスシールド, ゴーグルを着用する (A II).
- ③防護用具は処置ごとに交換する.
- ⑥観血的治療に使用する器具類は滅菌処置したものを用いる.
- ③血液・体液で汚染された環境表面は, 手袋をはめてペーパータオルで肉眼的な汚染を除去した上で, 次亜塩素酸ナトリウムを用いて清拭消毒する.

2) 観血的治療に準ずる治療

- ①個人防護具については観血的治療に準ずる.

内感染ガイドライン改訂第 2 版が作成されたのでその一部を抜粋し, 紹介する (表 1)¹³⁾. ガイドラインではこのように標準予防策の徹底が求められている. これらの対策をすべてで実施することが本来求められるべきではあるが, まずは院内感染の観点から, 過去の多剤耐性緑膿菌や CRE

写真1 感染対策を考慮した往診での器具のパッケージング

のアウトブレイク事例から⁷⁾、とくに注意すべき患者の例を示す。1. 入院患者、とくに抗菌薬や手術、抗がん剤などの治療を受けた患者（とくにドレーン入れ替え、腸痙攣増設、脾頭十二指腸切除術などが CRE のリスク）。2. 外来患者で 90 日以内に手術など濃厚な医療を受けた患者。3. 海外で濃厚な医療を受けた患者。4. 咳など上気道症状のある患者、その環境。5. 下痢をしている患者、その環境。などが挙げられ、これらの患者においてはとくに注意し、器具の洗浄、滅菌、消毒を適切に行い、適切に手指消毒を行い、適切にガウン、手袋、ゴーグルを使用することが求められていると考えられる。

大阪医科大学における歯科診療と口腔ケアに関しては感染対策に十分配慮しながら行われるように最近改革されつつある。とくに標準予防策を徹底させるために手指消毒や個人防護具の使用を徹底し、病棟で用いる口腔ケア用品のパッキング（写真1）などを行っている。

5. 抗菌薬の適正化

抗菌薬の適正使用とは起因菌と感染病巣に適した抗菌薬を選択し有効な方法で投与することにより治療効果を高め、耐性菌発生を抑制することをいう。しかし臨床の現場では抗菌薬使用時に起因菌と感染病巣が特定されていることはまれであり、また歯科領域では培養実施も日常に行われている訳ではなく、本来の抗菌薬の適正使用にはいくつかのハードルがあることがわかる。

そこで日常診療で避けるべき抗菌薬の不適正な使用について列記する。1. 例えばウイルス性の感冒に対する抗菌薬の使用に代表される本来無効な抗菌薬の使用。2. 活動的な炎症のない保菌状態に対する抗菌薬の使用。3. 有効性の期待できない選択と投与法、すなわち経口投与では吸収率の

低く組織移行の悪い抗菌薬の選択による耐性菌の誘導など。4. カルバペネムやニューキノロンなどの広域抗菌薬の長期使用による緑膿菌の耐性化の誘導や、結核菌に感受性のあるニューキノロンの不適切な使用による結核診断の遅れ、などが考えられる。

2013 年の日本の 1 日の抗微生物薬使用量は、1,000 人あたり 15.8 (Defined Daily Dose) と推定されており、欧州との比較において、決して多くはない状況である（図5）。しかし欧州で最も抗微生物薬使用量の少ないオランダでは、日本の 3 分の 2 程度の使用量である²⁾。一方で、日本の経口抗菌薬の使用割合の特徴は、マクロライド系抗菌薬（33%）と、セファロスポリン系（27%、そのうち 80% は第 3 世代）、フルオロキノロン系薬（19%）の 3 系統が全使用量の 80% を占めていることにある²⁾。今回の AMR アクションプランにおいてはこの 3 系統の抗菌薬使用量を半減し、さらに適正使用の推進により静注抗菌薬の使用量を 20% 削減することで、全抗微生物薬使用量を 3 分の 2 に減少させたいという数値目標が掲げられている。歯科口腔外科領域での抗菌薬使用においてはその対象となる菌は口腔内のグラム陽性球菌や嫌気性菌と考えられる。したがって歯科領域においてもバイオアベイラビリティが低く、すなわち腸管吸収が 30% 前後と低くかつ抗菌スペクトラムが広いことから耐性化に関与する確率の高い第三世代セフェム系薬剤から、ペニシリン系への変換を考慮していくことが求められているといえる。

結 語

今後医科と歯科が連携し、アクションプランにおける第一のステップ 1. 普及啓発・教育を始めに、2. 動向調査・監視、3. 感染予防・管理、4. 抗微生物剤の適正使用を実践していく必要があると考えられる。

謝辞

本総説をご依頼いただいた（公社）日本口腔外科学会専門医制度研修カリキュラム委員長の近藤壽郎先生をはじめ関係の先生方に深謝申し上げます。また同総説の要旨は第 47 回・48 回日本口腔外科学会教育研修会（2017 年口腔四学会合同研修会）にて講演したものです。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 1) 岩本愛吉：グローバル化と感染症。化療の領域 22: 19, 2006.
- 2) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性アクションプラン、1-71 頁、2016. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku>

図5 欧州および日本における抗菌薬使用量の国際比較

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> から引用

/0000120769.pdf. Accessed April 5, 2016.

- 3) Schaberle TF and Hack IM : Overcoming the current deadlock in antibiotic research. *Trends Microbiol* 22: 165-167, 2014.
- 4) The O'Neill Commission, UK : Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and wealth of nations. December p1-16. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Accessed July 2014.
- 5) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性アクションプラン概要 2016. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120777.pdf>. Accessed April 5, 2016.
- 6) WHO : Antimicrobial resistance : global report on surveillance 2014. April 2014.
- 7) 国立病院機構大阪医療センターにおけるメタロβ-ラクタマーゼ (MBL) 産生腸内細菌科の集積に関する外部調査委員会：国立病院機構大阪医療センターにおけるメタロβ-ラクタマーゼ (MBL) 産生腸内細菌科の集積に関する外部調査報告. <http://www.onh.go.jp/ict/>

img/pdf/MBL_201601.pdf. Accessed February 10, 2016.

- 8) Kanayama A, Kawahara R, et al : Successful control of an outbreak of GES-5 extended-spectrum β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a long-term care facility in Japan. *J Hosp Infect* 93: 35-41, 2016.
- 9) Walther-Rasmussen J and Høiby N : Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 60: 470-482, 2007.
- 10) Dallenne C, Da Costa A, et al : Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 65: 490-495, 2010.
- 11) 関東化学：シカジーニクス® 分子疫学解析 POT キット (緑膿菌用) http://www.kanto.co.jp/products/siyaku/pdf/s_manual_pot_pseudo.pdf. 2016 年 12 月.
- 12) Yoneyama T, Yoshida M, et al : Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 50: 430-433, 2002.
- 13) 国公立大学附属病院感染対策協議会：歯科における院内感染ガイドライン改訂、第2版、じほう社、東京、2015、1-24 頁.