

学位論文

急性期脳卒中患者における喀痰内の多剤耐性菌検出と

その関連因子に関する横断研究

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻

病態機構学講座 歯周病態学分野

井上 裕貴

**Detection of multidrug-resistant bacteria in sputum of patients with acute
stroke and their associated factors: a cross-sectional study**

Department of Pathophysiology - Periodontal Science,

Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences,

Okayama University

INOUE Yuki

(令和2年11月20日受付)

緒言

急性期の脳卒中患者は、運動障害や意識障害、高次脳機能障害など様々な症状が出現し¹⁾、患者自身による口腔衛生管理が困難になることから、口腔衛生状態が不良であることが多い²⁾。加えて、64～78 %の患者が嚥下造影検査で嚥下障害があると判定され³⁾、誤嚥を起こしやすい。脳卒中発症後には合併症として21～23 %の患者が脳卒中関連肺炎を発症し⁴⁻⁵⁾、嚥下障害が脳卒中関連肺炎のリスク因子であることが指摘されている⁶⁾。そのため、誤嚥の危険が高い場合には誤嚥性肺炎の予防法を考慮することが推奨されている¹⁾。

現在、薬剤耐性菌は世界的に大きな問題となっている。2014年に発表された英国調査チームの報告書⁷⁾によると、薬剤耐性菌に対して何も対策がなされない場合には、2050年にはがん死亡者数の820万人を上回る約1,000万人が薬剤耐性菌により死亡すると推定されている。特に、複数の薬剤に耐性を有する多剤耐性菌を保有する患者は、適切な抗菌薬の使用が限定されることから治療が難航しやすい。アメリカ疾病予防管理センターの報告⁸⁾によると、米国では毎年280万人以上が薬剤耐性菌に感染し、3.5万人以上が死亡している。このよ

うに、多剤耐性菌による感染者数は高い水準で推移しており、深刻な問題となっている。

我が国においても、多剤耐性菌の発生が問題となっている。厚生労働省の院内感染対策サーベイランスによる調査結果⁹⁾によると、多剤耐性菌による新規感染症のうち、肺炎が36.8%と最も多く、年齢別では70歳以上が約70%を占めている。このことから、我が国における多剤耐性菌の感染は、肺炎患者および高齢者が重要な事項と推測される。

近年、口腔ケアにより高齢者の肺炎発症が抑制されることが報告されている。介護施設の利用者に対し、歯科医師と歯科衛生士による専門的口腔ケアを行うことで、咽頭部の総細菌数が減少し^{10,11)}、肺炎の発症と肺炎による死亡が有意に減少する^{11,12)}。このことから、誤嚥性肺炎の発症リスクが高い患者に対して歯科が介入する意義は大きく、多剤耐性菌を起因菌とする肺炎であっても専門的口腔ケアにより歯科が介入することは重要と考えられる。

こうした背景から、脳卒中患者の多剤耐性菌検出状況や多剤耐性菌検出に関連する背景を調査することで、多剤耐性菌の保有リスクが高い患者を把握でき、多剤耐性菌による肺炎の発症と難治化を防ぐことができるのではないかと

考えた。そこで本研究では、急性期脳卒中患者における多剤耐性菌検出の状況を調査し、また多剤耐性菌の検出有無に関連する背景因子を探索した。

方法

1. 対象

2016年4月から2018年3月の2年間に脳卒中専門病院に入院した急性期脳卒中患者2,431人のうち、脳卒中発症から2週間以内に発熱が生じ、感染源精査を目的とした喀痰の細菌培養検査を受けた患者175人を抽出した。これらの中で、2回目以降の入院である重複患者と欠損データがある患者を除外した162人を対象とした。本研究は、岡山大学病院研究倫理審査専門委員会（研1906-027）および脳神経センター大田記念病院倫理委員会（承認番号177）の承認を受けて実施した。

2. 評価項目

各評価項目の値は医科と歯科の問診票、血液検査結果、およびカルテ記載情報から抽出した。

1) 対象患者の特性

急性期脳卒中患者の特性と多剤耐性菌検出との関連を探索するために、年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、脳卒中病型（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、脳卒中重症度（National Institutes of Health stroke scale: NIHSS）¹³⁾、藤島の摂食・嚥下グレード¹⁴⁾、脳卒中発症前 modified Rankin Scale (mRS)¹⁵⁾、脳卒中既往の有無、脳卒中発症のリスクファクターとなりうる基礎疾患（高血圧症¹⁶⁾、糖尿病¹⁷⁾、脂質異常症¹⁸⁾、心房細動¹⁹⁾、および腎不全²⁰⁾）の有無、喫煙歴²¹⁾、飲酒歴²²⁾の有無、歯科関連情報としてかかりつけ歯科医院の有無、口腔内自覚症状の有無、および義歯使用の有無を評価した。mRSは生活自立度の尺度で、脳卒中診療において身体障害の指標として広く利用されている指標である。

2) 多剤耐性菌のリスク因子

多剤耐性菌のリスク因子²³⁾として、過去90日以内の抗菌薬使用、5日以上入院、過去90日以内の2日以上入院、介護施設の利用、30日以内の透析治療、および免疫抑制状態または治療の有無を評価した。なお、多剤耐性菌のリスク因子には在宅での点滴治療、在宅での創傷治療、および家族の多剤耐性菌

感染も含まれるが、在宅での治療情報や家族の多剤耐性菌感染についてはカルテ上に情報がなかったため、本研究では対象としなかった。

3) 細菌培養検査と薬剤感受性試験

入院中に実施された喀痰での細菌培養検査と薬剤感受性試験の結果を評価した。採取された喀痰の細菌検査は外部機関へ委託した。検体から分離培養した細菌種の同定は、顕微鏡検査と質量分析法²⁴⁾で行った。薬剤感受性試験は、純培養した菌体を用いて菌種ごとに **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**の定める方法²⁵⁾で行った。薬剤感受性試験には、ベンジルペニシリン (PCG) , アモキシシリン (AMPC) , アモキシシリン/クラブラン酸 (AMPC/CVA) , アンピシリン (ABPC) , ピペラシリン (PIPC) , スルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) , タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) , オキサシリン (MPIPC) , セファゾリン (CEZ) , セフメタゾール (CMZ) , セフォチアム (CTM) , フルモキシセフ (FMOX) , セフトジディーム (CAZ) , セフェビム (CFPM) , セフトリアキソン (CTRX) , セフォゾプララン (CZOP) , セフジトレンピボキシル (CDTR-PI) , セフジニル (CFDN) , セフカペンピボキシル (CFPN-PI) , セフポドキスムプロキシセチル

(CPDX-PR) , スルバクタム／セフォペラゾン (SBT / CPZ) , イミペネム (IPM / CS) , メロペネム (MEPM) , パンペネム (PAPM / BP) , ドリペネム (DRPM) , ビアペネム (BIPM) , テビペネムピボキシル (TBPM-PI) , ファロペネム (FRPM) , アズスレオナム (AZT) , タゴシッド (TEIC) , バンコマイシン (VCM) , ホスホマイシン (FOM) , アミカシン (AMK) , ゲンタマイシン (GM) , イセパマイシン (ISP) , トブラマイシン (TOB) , クラリスロマイシン (CAM) , エリスロマイシン (EM) , アジスロマイシン (AZM) , ミノサイクリン (MINO) , クリンダマイシン (CLDM) , アルベカシン (ABK) , シプロフロキサシン (CPFX) , レボフロキサシン (LVFX) , トスフロキサシン (TFLX) , パズフロキサシン (PZFX) , ガレノキサシン (GRNX) , およびスルファメトキサゾール／トリメトプリム (ST) を使用した。薬剤耐性の判定は、CLSI のブレイクポイント²⁵⁾ に準じて行った。多剤耐性菌の判定は、厚生労働省 院内感染対策サーベイランス²⁶⁾の定める基準に従った。

分離率は（対象菌の分離患者数）／（細菌培養検査を行なった患者数）×
100，耐性率は（耐性を示した菌株数）／（薬剤感受性試験を実施した各菌株
数）×100 で求めた。

3. 解析方法

1) 対象の群分け

細菌培養検査における多剤耐性菌検出の有無によって2群に分類した。多剤耐性菌が1菌種でも検出された場合に多剤耐性菌検出ありとした。

2) 統計処理

多剤耐性菌検出ありとなしの各群において、各評価項目の中央値あるいは割合の差の有無を、連続変数についてはマンホイットニーのU検定を、二値変数についてはカイ二乗検定を使用して算出した。有意水準は両側検定でP=0.05と設定した。また、患者背景と多剤耐性菌検出との関連を検討するため、オッズ比を年齢と性別による調整および多変量調整後のロジスティック回帰分析によって算出した。多変量調整は性別、年齢、およびBMIの3項目で調整した。統計解析には解析ソフト SPSS Statistics Ver. 23 (IBM Inc, NY, USA) を使用した。

結果

1. 喀痰の細菌培養検査と薬剤感受性試験

細菌培養検査によって検出された細菌種と分離率を図2に示す。対象全体(162人)では *Staphylococcus aureus* (50%, 81人) , *Klebsiella pneumoniae* (14.2%, 23人) , *Escherichia coli* (9.3%, 15人) , *Staphylococcus spp.* (8.6%, 14人) , *Streptococcus pneumoniae* (8.0%, 13人) が検出された患者が多かった。多剤耐性菌が検出されなかった患者群(81人)では, *S. aureus* (35.8%, 29人) , *K. pneumoniae* (21.0%, 17人) , *K. oxytoca* (9.9%, 8人) , *Pseudomonas aeruginosa* (8.6%, 7人) , *E. coli* (8.6%, 7人) が検出された患者が多かった。多剤耐性菌が検出された患者群(81人)では, *S. aureus* (64.2%, 52人) , *S. pneumoniae* (13.6%, 11人) , *Staphylococcus spp.* (12.3%, 10人) , *Stenotrophomonas maltophilia* (12.3%, 10人) , *E. coli* (9.9%, 8人) が検出された患者が多かった。

多剤耐性菌が検出された患者群における，検出された多剤耐性菌の細菌種と分離率（図 3）では，*S. aureus*（53.1%，43 人），*S. pneumoniae*（12.3%，10 人），*S. maltophilia*（12.3%，10 人）という結果であった。

細菌培養検査が行われるまでに使用されていた抗菌薬の種類と使用人数を表 1 に示す。いずれの患者群においても，ペニシリン系の SBT / ABPC，セフェム系（第 3 世代）の CTRX が多用されていた。

本研究で分離率が高かった菌種のうち，厚生労働省の院内感染サーベイランスで薬剤耐性判定基準が指定されている *S. aureus* と *S. pneumoniae* について，薬剤耐性率を抗菌薬別に図 4 に示す。最も分離率が高かった *S. aureus* は PCG 耐性率が 59.3%，SBT / ABPC が 35.8%，MIPIC が 35.8%，CEZ が 35.8%，MEPM が 35.8%であった。次いで分離率が高かった *S. pneumoniae* は PCG が 0.0%，EM が 76.9%，CLDM が 76.9%であった。

2. 多剤耐性菌の検出有無による評価項目の比較

多剤耐性菌の検出有無による評価項目の比較を表 2 に示す。全体の年齢中央値は 81.0 歳（四分位範囲 74.0–87.3），男性の割合は 58.0%，BMI 中央値は 21.6 kg/m²（18.1–24.7）であった。多剤耐性菌検出ありの群は多剤耐性菌検出な

しの群と比較して、腎不全を有する割合、介護施設を利用している割合、30日以内に透析治療を受けている者の割合、免疫抑制状態または治療を受けている者の割合が有意に高いという結果であった。歯科関連項目については有意差のある項目はなかった。

評価項目ごとの多剤耐性菌検出のオッズ比を表3に示す。腎不全を有する者の多剤耐性菌検出のオッズ比は、多変量調整後に4.43（信頼区間：1.17–16.77）と有意に高かった。介護施設を利用している者の多剤耐性菌検出のオッズ比は、多変量調整後に2.52（信頼区間：1.23–5.16）と有意に高かった。30日以内に透析治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は、多変量調整後に4.43（信頼区間：1.17–16.77）と有意に高かった。免疫抑制状態または治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は、多変量調整後に3.31（信頼区間：1.12–9.77）と有意に高かった。

さらに詳細な解析を行うため、年齢層別での解析を行った。年齢層別の比較は70歳、75歳、80歳、85歳と5歳ごとに行った。有意にオッズ比が高かった項目の結果を表4に示す。70歳以上において、腎不全を有する者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に6.11（信頼区間：1.26–29.73）、介護施設を

利用している者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 2.63（信頼区間：1.26–5.48），30 日以内に透析治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 6.11（信頼区間：1.26–29.73），免疫抑制状態または治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 3.91（信頼区間：1.18–12.99）と有意に高かった。75 歳以上において，腎不全を有する者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 9.79（信頼区間：1.17–82.36），脳卒中発症前の mRS が 2 以上の者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 2.23（信頼区間：1.02–4.86），介護施設を利用している者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 2.98（信頼区間：1.36–6.53），30 日以内に透析治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 9.79（信頼区間：1.17–82.36），免疫抑制状態または治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 4.42（信頼区間：1.14–17.11）と有意に高かった。80 歳以上において，腎不全を有する者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 9.56（信頼区間：1.14–80.34），脳卒中発症前の mRS が 2 以上の者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 2.58（信頼区間：1.08–6.15），介護施設を利用している者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 3.75

(信頼区間：1.55–9.09) ， 30 日以内に透析治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 9.56 (信頼区間：1.14–80.34) ， 免疫抑制状態または治療を受けている者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 6.85 (信頼区間：1.41–33.39) と有意に高かった。85 歳以上において、脳卒中発症前の mRS が 2 以上の者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 6.43 (信頼区間：1.83–22.61) ， 介護施設を利用している者の多剤耐性菌検出のオッズ比は多変量調整後に 4.32 (信頼区間：1.31–14.28) と有意に高かった。また、「脳卒中発症前の mRS が 2 以上」「介護施設を利用している」「免疫抑制状態または治療を受けている」の項目において、年齢層が上がるにつれてオッズ比は高くなる傾向にあった。

考察

1. 喀痰の細菌培養検査

喀痰の細菌培養検査の結果 (図 2) から、全ての群において、*S. aureus* の分離率が最も高く、多剤耐性菌のみを抽出した結果 (図 3) でも *S. aureus* の分離率が最も高かった。厚生労働省の院内感染サーベイランスで公表されている検

体材料別でのデータ²⁷⁾によると、呼吸器検体からの分離菌は *S. aureus* が最多である。このことから、急性期脳卒中患者の喀痰から分離されやすい細菌種は全国の入院患者におけるデータと概ね一致しており、脳卒中患者特有の結果を示さないことが推測された。また、*S. aureus* に次いで分離率が高かった *S. pneumoniae* は、12歳以下の小児と60歳以上の高齢者において検出されるケースが多い。さらに、*S. pneumoniae* が検出された60歳以上の患者は、入院患者が多く、喀痰からの検出が多いという特徴がある²⁸⁾。これは、年齢中央値81.0歳、入院患者および喀痰の細菌培養検査実施という本研究の対象患者の特徴と一致していた。*S. pneumoniae* と分離率が同率であった *S. maltophilia* は、過去の報告²⁹⁾によると検出された患者のうち82%が集中治療室に入院中の急性期患者であり、*S. maltophilia* による感染症の82%が肺炎と呼吸器系感染であった。これは、急性期脳卒中患者から採取した喀痰を検体とした本研究の特徴と類似している。

細菌培養検査で分離率が高かった *S. aureus* と *S. pneumoniae* の抗菌薬別耐性率と薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプラットフォーム³⁰⁾での全国耐性率を比較すると (図4)、*S. aureus* ではPCG耐性率が有意に低く、SBT / ABPC、CEZ

および MEPM の耐性率は有意に高かった。*S. pneumoniae* では、EM と CLDM で高い耐性率を示したが、両薬剤を含め、全国耐性率との間に有意に差がある抗菌薬はなかった。

以上の結果から、急性期脳卒中患者から検出された多剤耐性菌の菌種と耐性率は市中での多剤耐性菌の傾向と類似しており、脳卒中患者特有の傾向を示さなかった。また、SBT / ABPC、CEZ および MEPM は入院前から細菌培養検査実施までの期間に高頻度で使用されていた（表 1）。本結果は、長期に渡る使用あるいは多量の薬剤が使用されている可能性が考えられるため、これらの抗菌薬に対する耐性が出現していると推測された。

2. 多剤耐性菌の検出有無による評価項目の比較

本研究の結果（表 2～4）から、介護施設を利用している者は、全年齢、70 歳以上、75 歳以上、80 歳以上、85 歳以上の結果において、多剤耐性菌検出のオッズ比が有意に高かった。過去の報告によると、65 歳以上の介護施設利用者を対象にしたコホート研究では、多剤耐性菌に感染していない利用者の 1 年後の多剤耐性菌の累積発生率は 48 % であり³¹⁾、多剤耐性菌を保有、感染しやすい環境と言える。これは、介護施設が感染症に対する抵抗力の低い高齢者等が

集団で生活する場所であることや、多くの施設スタッフとの接触があることが要因であると推察される。

mRS が 2 以上の者は、75 歳以上、80 歳以上、85 歳以上で、多剤耐性菌検出のオッズ比が有意に高かった。アメリカの介護施設入居者を対象にした研究では、機能障害を有する者は有しない者と比較して、多剤耐性菌への新規感染のオッズ比は 1.24 と有意に高く、危険因子として報告されている³²⁾。機能障害を有する者は、日常生活においてより多くの支援を必要とするため、人との接機会が多く、多剤耐性菌の保有、感染の可能性が高くなると考えられる³²⁾。

腎不全を有する者は、全年齢、70 歳以上、75 歳以上および 80 歳以上で、多剤耐性菌検出のオッズ比が有意に高かった。また 30 日以内に透析治療を受けている者、免疫抑制状態または治療を受けている者も全年齢、70 歳以上、75 歳以上および 80 歳以上で、多剤耐性菌検出のオッズ比が有意に高い結果を示した。カルバペネム系抗菌薬を投与した患者における薬剤耐性菌検出のリスク因子を検討した研究³³⁾では、70 歳以上の患者は薬剤耐性菌検出のオッズ比が 1.96 と有意に高く、また透析治療を受けている患者は薬剤耐性菌検出のオッズ比が 3.84 と有意に高いと高く、危険因子として報告されている。我が国におけ

る慢性透析患者の死亡原因は感染症が 21.5 %で 2 位を占めており、透析導入 1 年以内の患者の死亡原因では感染症が 24.2 %と最多である。さらに感染症による死亡は増加傾向にある³⁴⁾。腎不全は免疫力低下による易感染性を伴う³⁵⁾だけでなく、多剤耐性菌のリスク因子²³⁾である透析治療を必要とする³⁶⁾ため感染症発症のリスクが高く、多剤耐性菌保有の原因の一つになっていると考えられる。

これらの結果から、急性期脳卒中患者における多剤耐性菌の保有実態とその関連因子を明らかにした。本研究で検出された多剤耐性菌の菌種と耐性率は市中での傾向と類似しており、関連因子に腎不全の既往や介護施設の利用といった多剤耐性菌のリスクファクターに含まれる項目が挙げられる。しかし、本研究の結果からは検出された多剤耐性菌が持ち込み事例であるか、あるいは院内感染事例であるかを断定することはできない。一般的に、入院時に患者の薬剤耐性菌保有をスクリーニングすることは重要であると考えられる。例えば、MRSA では POT 法による市中感染か院内感染か判定することが可能である³⁷⁾。また、院外からの持ち込みや院内伝播を防ぐために、標準予防策と感染経路別予防策を徹底する³⁸⁾と同時に、入院時のスクリーニング培養検査の実施³⁹⁾や、

病院職員に対する教育，啓蒙活動を行い感染防止に対する意識，知識の向上を図ることも重要⁴⁰⁾である。

本研究の限界は，全対象において評価可能な歯科関連の項目が入院時の問診票のみに限られたことが挙げられる。患者に意識障害がある場合，患者家族が問診票の記載を行うが，家族が患者の口腔内状態を把握しているとは限らない。かかりつけ歯科医院の有無に対する認識についても，定期受診ではなく不定期に受診する歯科医院であってもかかりつけ歯科医院と認識している可能性があり，問診票の記載者ごとに認識の相違がありうる。こうした点から，歯科関連の項目については口腔内状態などの具体的な評価が困難であった。また，多剤耐性菌のリスク因子²³⁾に含まれる在宅治療に関する項目や家族歴に関する項目については，カルテ上に情報がないため評価することができなかった。加えて，本研究は横断研究であるため，因果関係を示すことはできない。今後は，条件や調査方法をさらに検討した上で口腔内状態の評価も踏まえた縦断研究を行うことにより，因果関係を確認するとともに，多剤耐性菌保有と口腔内状態との関連について調査する必要がある。

本研究の意義は、急性期脳卒中患者における多剤耐性菌保有の実態とその関連因子を明らかにしたことにある。これは、多剤耐性菌保有のリスクが高い患者を把握し、院内感染対策や院外からの持ち込み対策に繋げられる可能性を示唆している。

結論

本研究において分離された多剤耐性菌の菌種や耐性率の傾向は、市中での多剤耐性菌の傾向に類似しており、脳卒中患者特有の傾向は示さなかった。

また本研究結果から、急性期脳卒中患者において、腎不全の既往および介護施設の利用、30日以内の透析治療、免疫抑制状態または治療は多剤耐性菌保有の背景因子であることが分かった。また、75歳以上の者はこれらに加えて、脳卒中発症前からの機能障害も多剤耐性菌検出と関連している。これらの関連は、年齢層が上がるほど顕著であった。

謝辞

稿を終えるにあたり，終始ご指導とご高配を頂きました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯周病態学分野の高柴正悟教授に深甚なる謝意を表します。また，様々な面にわたりご指導頂き，ご助言とご協力を下さいました脳神経センター大田記念病院歯科の松永一幸先生，脳神経センター大田記念病院の諸先生およびスタッフの方々，ならびに岡山大学病院歯周科の山城圭介講師および諸先生に厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) 日本脳卒中学会. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京：協和企画, 2015.
- 2) 吉岡昌美, 藤井裕美, 廣瀬薫, 坂本治美, 十川悠香, 松本尚子, 星野由美, 福井誠, 横山正明, 日野出大輔. 急性期病院の脳神経疾患患者に対する口腔ケアニーズの分析. 口腔衛生会誌 **58**: 490-497, 2008.
- 3) Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* **36**: 2756-2763, 2005.
- 4) Ruediger H, Carsten P, Nahide F, Jan S, Andreas J, Michael N, Wolf-Dieter H. Nosocomial pneumonia after acute stroke; implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* **34**: 975-981, 2003.
- 5) Hassan A, Khealani BA, Shafqat S, Aslam M, Salahuddin N, Syed NA, Baig SM, Wasay M. Stroke-associated pneumonia: microbiological data and outcome. *Singapore Med J* **47**: 204-207, 2006.
- 6) Hoffmann S, Harms H, Ulm L, Nabavi DG, Bruno-Marcel M, Schmehl I, Jungehulsing GJ, Montaner J, Bustamante A, Hermans M, Hamilton F, Gohler J,

Malzahn U, Malsch C, Heuschmann PU, Meisel C, Meisel A. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia – The PREDICT study. *J Cereb Blood Flow Metab* **37**: 3671-3682, 2017.

- 7) O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States 2019. https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdrugresistance%2Fbiggest_threats.html (accessed 2020.11.10.)
- 9) 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス 全入院患者部門 2019 年年報. https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2019/3/2/zen_Open_Report_201900.pdf (accessed 2020.11.10.)
- 10) 弘田克彦, 米山武義, 太田昌子, 橋本賢二, 三宅洋一郎. プロフェッショナル・オーラル・ヘルス・ケアを受けた高齢者の咽頭細菌数の変動. 日老医誌 **34**: 125-129, 1997.

- 11) 米山武義, 鴨田博司. 口腔ケアと誤嚥性肺炎予防. 老年歯学 **16**: 3-13, 2001.
- 12) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Oral care and pneumonia. *Lancet* **354**: 515, 1999.
- 13) Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J, NINDS rtPA stroke study group. A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials -Preliminary reliability and validity-. *Stroke* **32**: 1310-1317, 2001.
- 14) 藤島一郎. 嚥下障害リハビリテーション入門 I 嚥下障害入門—原因, 症状, 評価 (スクリーニング, 臨床評価) とリハビリテーションの考え方—. *Jpn J Rehabil Med* **50**: 202-211, 2013.
- 15) Swieten JCV, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Gijn JV. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* **19**: 604-607, 1988.
- 16) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* **13**: 62-73, 1982.

- 17) 大村隆夫, 上田一雄, 清原裕, 河野英雄, 加藤功, 新川淳, 岩本廣満, 中山敬三, 野見山賢介, 大森将, 蓮尾裕, 仲村吉弘, 藤島正敏. 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連-久山町研究-. 糖尿病 **36**: 17-24, 1993.
- 18) Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, Sorensen PS, Boas J, Somnier F, Jensen G, Schnohr P. Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* **19**: 1345-1353, 1988.
- 19) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke* **22**: 983-988, 1991.
- 20) Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* **351**: 1285-1295, 2004.
- 21) Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Minowa M, Iimura O, NIPPON DATA 80 Reseach Group. Cigarette

- smoking as a risk factor for stroke death in Japan -NIPPON DATA 80-. *Stroke* **35**: 1836-1841, 2004.
- 22) Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: The JPHC study cohort I. *Stroke* **35**: 1124-1129, 2004.
- 23) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **171**: 388-416, 2005.
- 24) 東山智宣, 中西豊文, 田窪孝行. 質量分析法 (MALDI-TOF MS) を用いた臨床微生物同定と感染症迅速診断への応用. *Mycotoxins* **63**: 209-216, 2013.
- 25) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 27th ed, CLSI document M100-S27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 46-100, 2017.
- 26) 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス 薬剤耐性菌 判定基準 (Ver.3.2).

https://janis.mhlw.go.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver3.2_20190109.

pdf (accessed 2020.11.10.)

27) 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス 検査部門 病床数別公開情報

200 床以上【入院検体】2019 年年報.

https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2019/3/1/ken_Open_Report_201900_2

00over.pdf (accessed 2020.11.10.)

28) 生方公子. 全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究. 感染症誌 **68**:

1338-1351, 1994.

29) Nevin I, Dilek Y, Ayse D, Emel C, Idris A. An evaluation of six-year

Stenotrophomonas maltophilia infections in a university hospital. *Afri Health Sci*

20: 1118-1123, 2020.

30) 薬剤耐性 (AMR) ワンヘルスプラットフォーム. [https://amr-onehealth-](https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/resistantBacteria/11)

platform.ncgm.go.jp/resistantBacteria/11 (accessed 2020.11.10.)

31) Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, Givens JL, Habtemariam D, Kiely DK, Agata

ED. Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home

residents with advanced dementia. *JAMA Intern Med* **174**: 1660-1667, 2014.

- 32) Fisch J, Lansing B, Wang L, Symons K, Cherian K, McNamara S, Mody L. New acquisition of antibiotic-resistant organisms in skilled nursing facilities. *J Clin Microbiol* **50**: 1698-1703, 2012.
- 33) 前田真之, 大戸祐治, 村山純一郎, 峯村純子, 馬場俊之, 吉田仁, 金子堯一, 茅野博行, 小林洋一, 石野敬子. カルバペネム系抗菌薬投与患者における耐性菌選択リスク因子の検討. 昭和学会誌 **74**: 67-72, 2014.
- 34) 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 星野純一, 谷口正智, 常喜信彦, 後藤俊介, 阿部雅紀, 中井滋, 長谷川毅, 濱野高行, 三浦健一郎, 和田篤志, 山本景一, 中元秀友. わが国の慢性透析療法の現況 (2019年12月31日現在). 透析会誌 **53**: 579-632, 2020.
- 35) Ishigami J, Matsushita K. Clinical epidemiology of infectious disease among patients with chronic kidney disease. *Clin exp nephrol* **23**: 437-447, 2019.
- 36) 日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン: 血液透析導入. 日透析医学会誌 **46**: 1107-1155, 2013.

- 37) 森山英彦, 松田親史, 柴田宏, 西村信弘, 廣瀬昌博, 長井篤. MRSA の院内伝播制御に有用な POT 法を用いた分子疫学解析. 感染症誌 **86**: 115-120, 2012.
- 38) Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings 2007.
<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html/Isolation2007.pdf> (accessed 2020.11.10.)
- 39) 鹿間芳明, 山下恵, 山口直紀, 市川雄一, 清水祐一, 陸川敏子, 秋葉和秀, 今川智之. 他院からの持ち込みによる多剤耐性菌院内伝播の防止を目的とした転院・緊急入院患者のスクリーニング培養検査. 環境感染誌 **34**: 62-66, 2019.
- 40) 山本美紀, 休波茂子. 看護師の手洗い行動および認識とその「ずれ」に関する検討. 日赤看会誌 **8**: 1-10, 2008.

図1. 対象の抽出

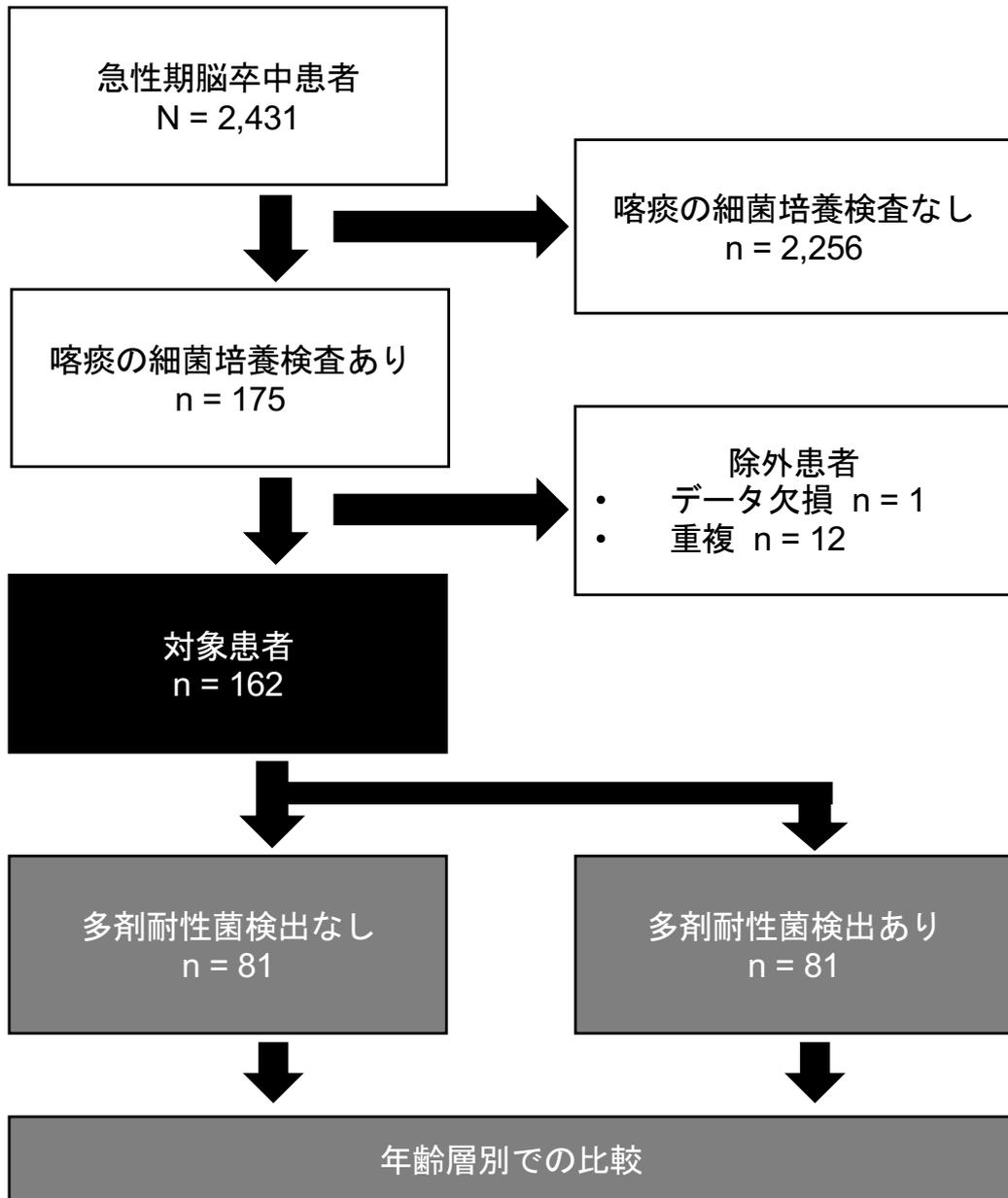
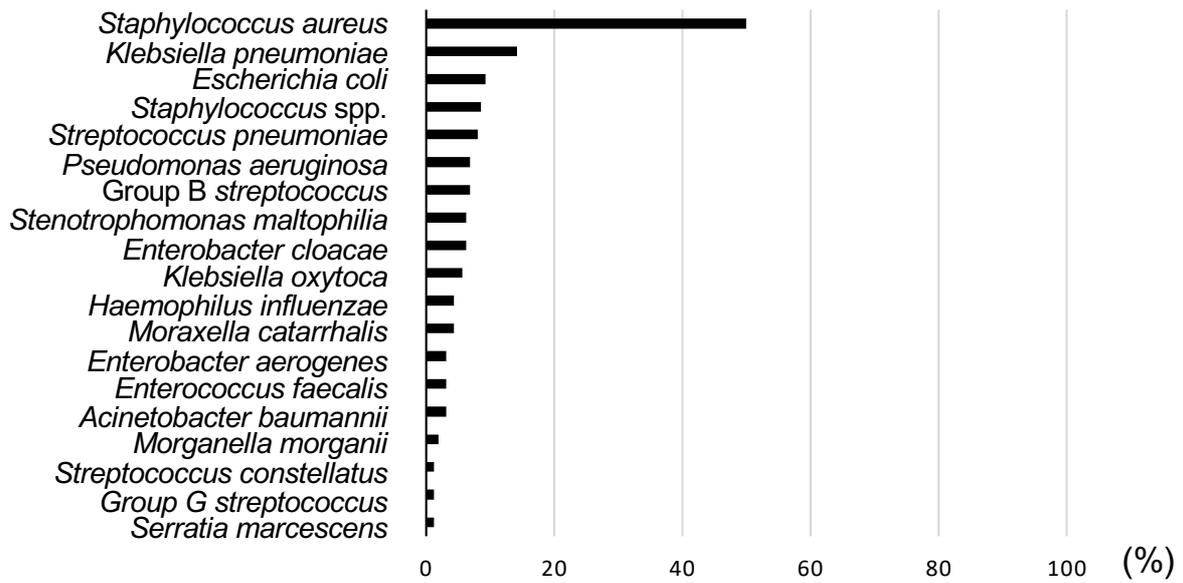
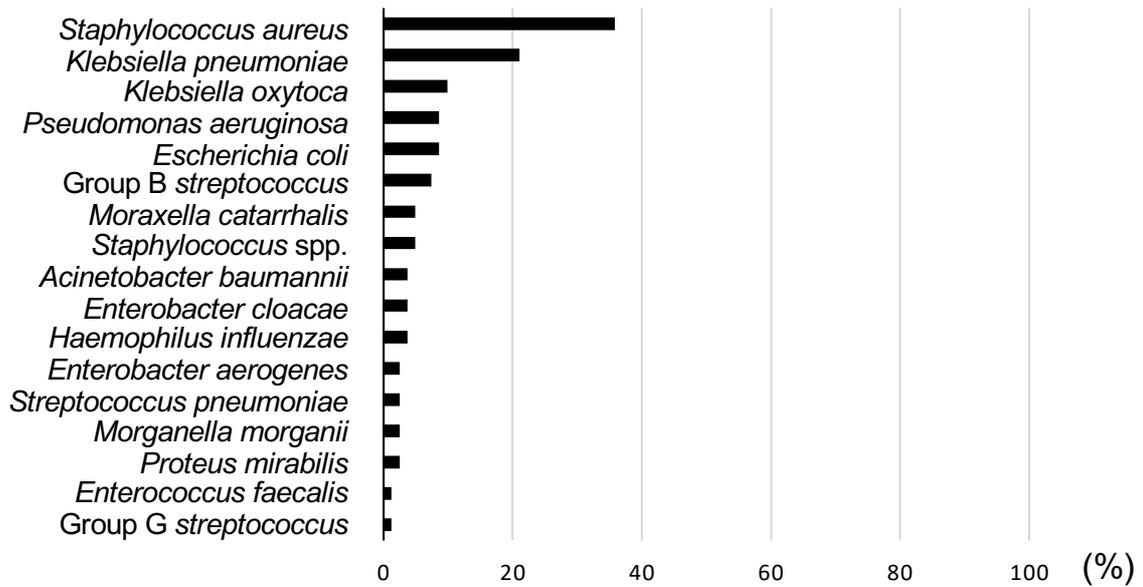


図2. 細菌培養検査によって検出された細菌種と分離率

対象全体



多剤耐性なし



多剤耐性あり

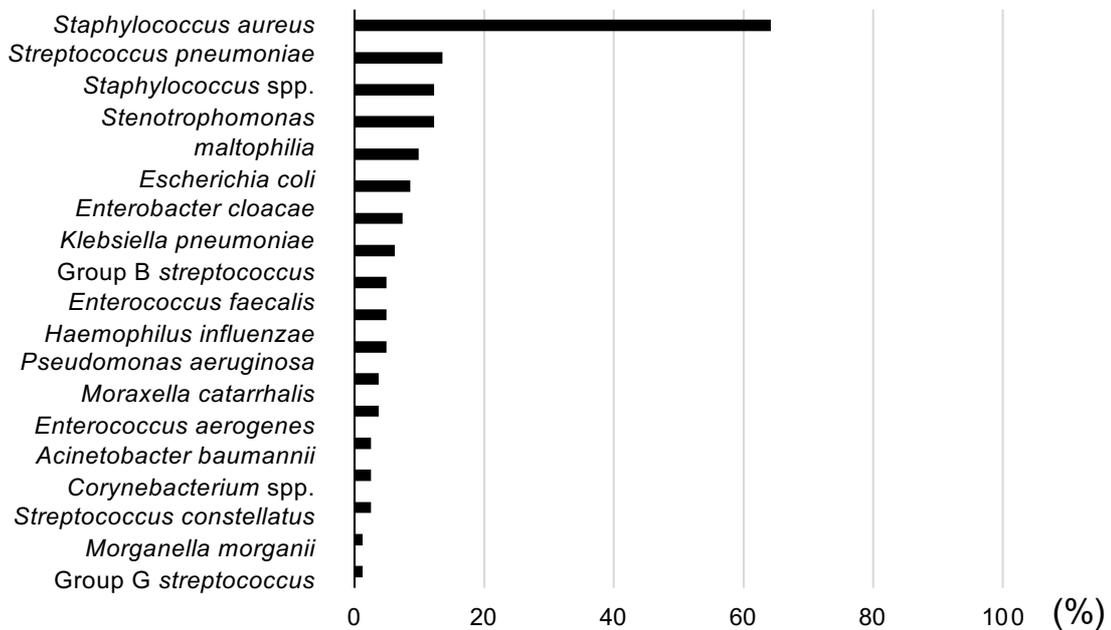


図3. 検出された多剤耐性菌の細菌種と分離率

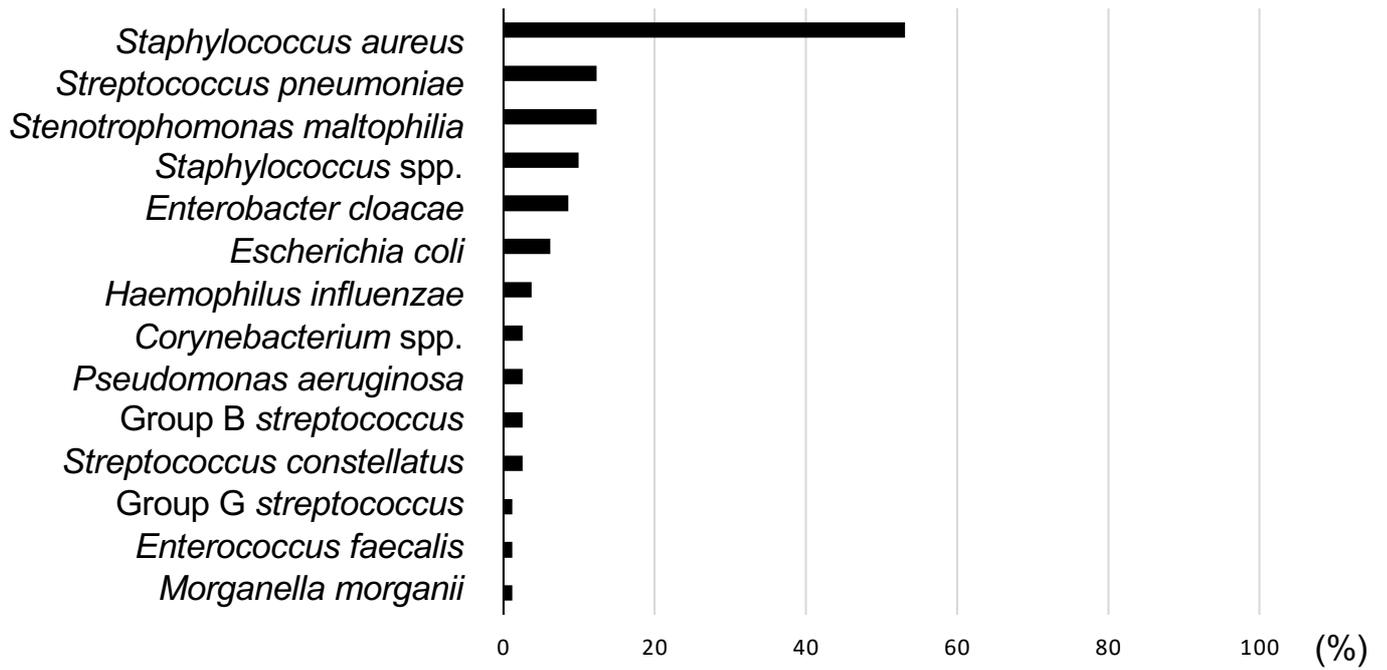


表1. 細菌培養検査の実施までに使用されていた抗菌薬と使用人数

<p>多剤耐性菌の検出なし (81人)</p>	<p>SBT / ABPC : ペニシリン系 CTRX : セフェム系 (第3世代) CEZ : セフェム系 (第1世代) MEPM : カルバペネム系 PZFX : ニューキノロン系</p>	<p>34人 31人 20人 9人 3人</p>
<p>多剤耐性菌の検出あり (81人)</p>	<p>SBT / ABPC : ペニシリン系 CTRX : セフェム系 (第3世代) MEPM : カルバペネム系 CEZ : セフェム系 (第1世代) TAZ / PIPC : ペニシリン系</p>	<p>40人 32人 15人 11人 7人</p>

図4. 抗菌薬別耐性率と全国耐性率との比較

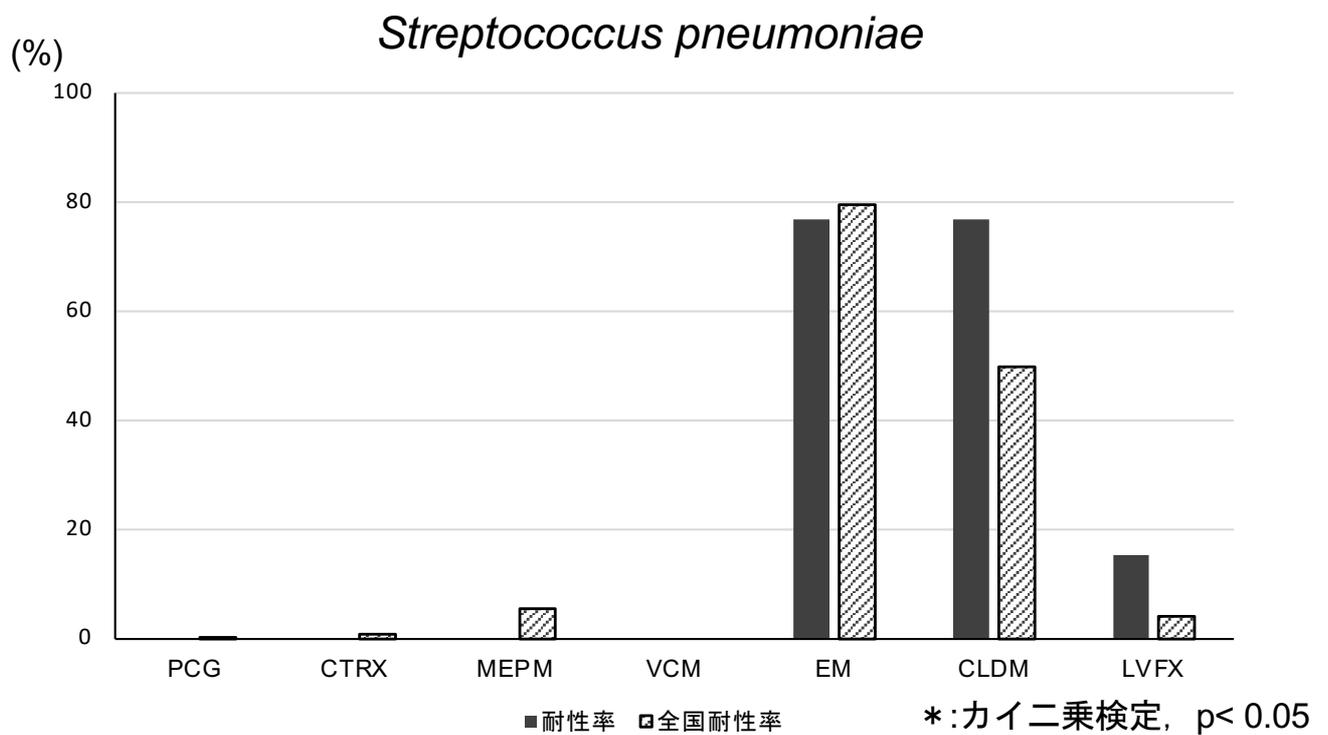
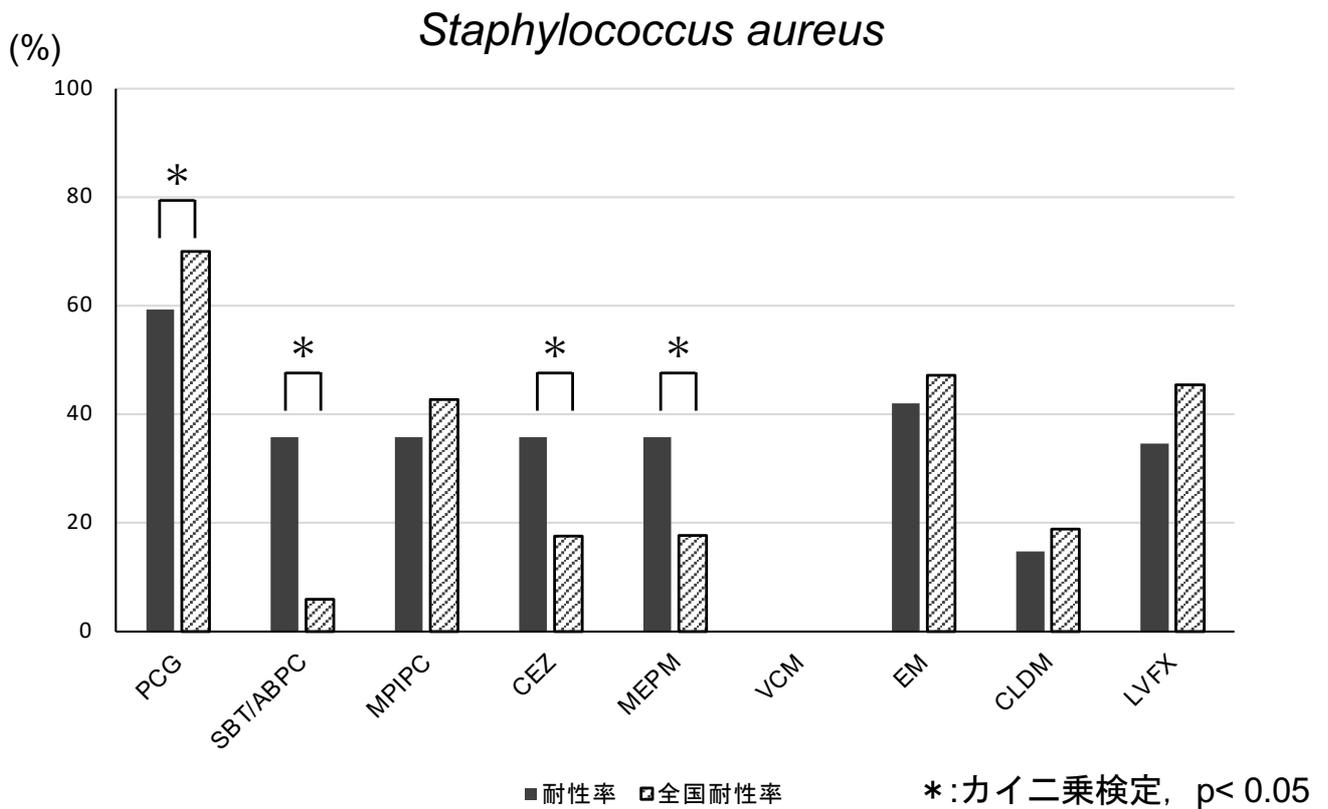


表2. 多剤耐性菌の検出有無による評価項目の比較

	全体 n=162	多剤耐性菌検出 なし n=81	多剤耐性菌検出 あり n=81	p値	
年齢 (歳) †	81.0 (74.0-87.3)	81.0 (73.5-86.5)	82.0 (74.0-88.0)	0.52	
男性の比率 (%) ‡	58.0	60.5	55.6	0.63	
BMI (kg/m ²) †	21.6 (18.1-24.7)	21.9 (18.8-25.2)	20.5 (17.6-24.3)	0.05	
脳卒中病型	脳梗塞 (%) ‡	56.2	53.1	59.3	0.53
	脳出血 (%) ‡	35.2	37.0	33.3	0.74
	くも膜下出血 (%) ‡	8.6	9.9	7.4	0.78
脳卒中重症度	NIHSS† (7.00-29.00)	18.0 (5.5-29.5)	22.0 (9.0-29.5)	0.35	
藤島の摂食嚥下グレード ≥4 (%) ‡	38.3	35.8	40.7	0.63	
脳卒中発症前mRS ≥2 (%) ‡	46.3	40.7	51.9	0.21	
既往歴	脳卒中既往 (%) ‡	42.0	48.1	35.8	0.15
	高血圧 (%) ‡	85.2	82.7	87.7	0.51
	糖尿病 (%) ‡	38.9	42.0	35.8	0.52
	脂質異常症 (%) ‡	42.0	48.1	35.8	0.15
	心房細動 (%) ‡	29.0	28.4	29.6	1.00
	腎不全 (%) ‡	9.3	3.7	14.8	0.03*
生活習慣	喫煙歴 (%) ‡	28.4	30.9	25.9	0.60
	飲酒歴 (%) ‡	13.0	16.0	9.9	0.35
歯科関連情報	かかりつけ歯科医院の有無 (%) ‡	49.4	49.4	49.4	1.00
	口腔内自覚症状の有無 (%) ‡	22.8	23.5	22.2	1.00
	義歯の使用の有無 (%) ‡	58.0	51.9	64.2	0.15
	過去90日以内の 抗菌薬使用 (%) ‡	26.5	22.2	30.9	0.29
多剤耐性菌の リスクファクター	5日以上入院 (%) ‡	51.2	49.4	53.1	0.75
	過去90日以内の 2日以上入院 (%) ‡	4.9	6.2	3.7	0.72
	介護施設の利用 (%) ‡	41.4	30.9	51.9	0.01*
	30日以内の透析治療 (%) ‡	9.3	3.7	14.8	0.03*
	免疫抑制状態または治療 (%) ‡	12.3	6.2	18.5	0.03*

* : p < 0.05

† : マンホイットニーのU検定, 結果は中央値 (四分位範囲) で記載

‡ : カイ二乗検定

表3. 評価項目ごとの多剤耐性菌検出のオッズ比

		多剤耐性菌の検出		p値
		なし n=81	あり n=81	
脳梗塞	人数 (人)	43	48	
	多変量調整オッズ比	1	1.35 (0.69-2.62)	0.38
脳出血	人数 (人)	30	27	
	多変量調整オッズ比	1	0.82 (0.41-1.63)	0.57
くも膜下出血	人数 (人)	8	6	
	多変量調整オッズ比	1	0.72 (0.23-2.29)	0.58
脳卒中の既往を有する	人数 (人)	39	29	
	多変量調整オッズ比	1	0.59 (0.31-1.12)	0.11
高血圧を有する	人数 (人)	67	71	
	多変量調整オッズ比	1	1.65 (0.67-4.07)	0.27
糖尿病を有する	人数 (人)	34	29	
	多変量調整オッズ比	1	0.81 (0.42-1.54)	0.51
高脂血症を有する	人数 (人)	39	29	
	多変量調整オッズ比	1	0.60 (0.31-1.17)	0.14
心房細動を有する	人数 (人)	23	24	
	多変量調整オッズ比	1	1.07 (0.52-2.21)	0.85
腎不全を有する	人数 (人)	3	12	
	多変量調整オッズ比	1	4.43 (1.17-16.77)	0.03 [§]
喫煙者	人数 (人)	25	21	
	多変量調整オッズ比	1	0.80 (0.36-1.75)	0.57
飲酒者	人数 (人)	13	8	
	多変量調整オッズ比	1	0.62 (0.23-1.67)	0.34
脳卒中発症前のmRS ≥2	人数 (人)	33	42	
	多変量調整オッズ比	1	1.43 (0.73-2.78)	0.3
藤島の嚙下グレード ≥4	人数 (人)	26	30	
	多変量調整オッズ比	1	1.41 (0.72-2.72)	0.31
かかりつけ歯科医院を有する	人数 (人)	40	40	
	多変量調整オッズ比	1	1.00 (0.53-1.89)	0.99
口腔内自覚症状がある	人数 (人)	19	18	
	多変量調整オッズ比	1	0.90 (0.43-1.90)	0.78
義歯を使用している	人数 (人)	42	52	
	多変量調整オッズ比	1	1.63 (0.80-3.30)	0.18
過去90日以内に抗菌薬使用がある	人数 (人)	18	25	
	多変量調整オッズ比	1	1.67 (0.80-3.48)	0.17
5日以上入院している	人数 (人)	40	43	
	多変量調整オッズ比	1	1.09 (0.58-2.04)	0.79
過去90日以内に2日以上入院がある	人数 (人)	5	3	
	多変量調整オッズ比	1	0.61 (0.14-2.66)	0.51
介護施設を利用している	人数 (人)	25	42	
	多変量調整オッズ比	1	2.52 (1.23-5.16)	0.01 [§]
30日以内に透析治療を受けている	人数 (人)	3	12	
	多変量調整オッズ比	1	4.43 (1.17-16.77)	0.03 [§]
免疫抑制状態または治療がある	人数 (人)	5	15	
	多変量調整オッズ比	1	3.31 (1.12-9.77)	0.03 [§]

多変量調整オッズ比：性別，年齢，BMIの3変量で調整

§：オッズ比が有意に高い

表4. 多剤耐性菌の検出有無と背景因子との関連（年齢層別）

	70歳以上		75歳以上	
	多変量調整オッズ比	p値	多変量調整オッズ比	p値
腎不全	6.11 (1.26–29.73)	0.03	9.79 (1.17–82.36)	0.04
脳卒中発症前mRS ≥ 2			2.23 (1.02–4.86)	0.04
介護施設の利用	2.63 (1.26–5.48)	0.01	2.98 (1.36–6.53)	< 0.01
30日以内の透析治療	6.11 (1.26–29.73)	0.03	9.79 (1.17–82.36)	0.04
免疫抑制状態または治療	3.91 (1.18–12.99)	0.03	4.42 (1.14–17.11)	0.03

	80歳以上		85歳以上	
	多変量調整オッズ比	p値	多変量調整オッズ比	p値
腎不全	9.56 (1.14–80.34)	0.04		
脳卒中発症前mRS ≥ 2	2.58 (1.08–6.15)	0.03	6.43 (1.83–22.61)	< 0.01
介護施設の利用	3.75 (1.55–9.09)	< 0.01	4.32 (1.31–14.28)	0.02
30日以内の透析治療	9.56 (1.14–80.34)	0.04		
免疫抑制状態または治療	6.85 (1.41–33.39)	0.02		

多変量調整オッズ比：性別，年齢，BMIの3変量で調整