

平成10年度  
厚生科学研究費補助金  
(新興・再興感染症研究事業)

# 薬剤耐性菌による感染症の サーベイランスシステムの 構築に関する研究

研究報告書

主任研究者 荒川 宜親

薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究班 名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	荒川 宜親	国立感染症研究所細菌血液製剤部	部長
分担研究者	青木 真	国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター	医師
	猪狩 淳	順天堂大学医学部臨床病理	教授
	岡部 信彦	国立感染症研究所感染症情報センター	室長
	菅野 治重	千葉大学医学部臨床検査医学	講師
	河野 茂	長崎大学医学部第二内科学	教授
	武澤 純	名古屋大学医学部救急医学集中治療部	教授
	岩田 進	(社) 日本臨床衛生検査技師会	会長
	宮崎 久義	国立熊本病院	院長
	山口 恵三	東邦大学医学部微生物	教授
	山根 誠久	琉球大学医学部臨床検査医学	教授

目 次

I. 総括研究報告	1
荒川宜親	
II. 分担研究報告書	
1. 薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究	4
青木 真	
2. Vancomycin 耐性 <i>Enterococcus</i> の保菌者調査に関する研究	5
猪狩 淳	
3. 薬剤耐性菌情報と患者情報の効率的収集法に関する研究	10
岡部信彦 荒川宜親	
4. 千葉大学医学部附属病院における抗菌薬耐性菌の動向	16
菅野 治重	
5. <i>bla</i> MP 遺伝子保有緑膿菌の検出並びに臨床的意義に関する研究	20
河野 茂	
6. ICU における薬剤耐性菌による感染症サーベイランスに関する試行研究	23
－米国 National Nosocomial Infection Surveillance System の概要－	
武澤 純	
7. 国立病院における薬剤耐性菌による感染症のサーベイランス構築に関する研究	26
宮崎久義	
8. 「薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築」に関する研究	29
山口恵三 古谷信彦	
9. 多剤耐性結核菌を対象とするサーベイランスシステムの構築に必要な	
結核菌薬剤感受性試験の開発	34
山根誠久	
10. 薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究	
－臨床分離株の薬剤耐性成績調査および耐性株の MIC 測定に関する研究	38
岩田進 長沢光章 立脇憲一	

III. 発表文献リスト	182
--------------	-----

IV. 主要な論文別冊	186
-------------	-----

**I. 総括研究報告書**  
(平成10年度)

## 薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究

主任研究者 荒川 宜親（国立感染症研・細菌血液製剤部）

### 研究要旨

我が国において「薬剤耐性菌感染症のナショナルサーベイランスシステム」を、平成12年度から「事業化」する事をめざし、平成9年度から11年度までの3年計画で、研究を進めている。収集する情報の種類、データ入力の方法、データファイルの形式等の点については、「薬剤耐性菌感染症症例情報ネットワーク構築に関する研究」班（主任研究者 岡部 信彦）と共同で研究を進めている。

平成9年度に検討した内容に沿って、平成10年度は「検査部を中心としたサーベイ」、「ICUにおけるサーベイ」、「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」の3つのグループによるサーベイランスの「試行」と、（社）日本臨床衛生検査技師会の微生物研究班による「抗菌薬感受性調査」を行った。

試行の結果を種々検討し、平成11年度は、平成12年度からの実施を念頭に置き、各医療施設の状況を考慮した上で階層化を行い、「サーベイ」を実際に近い形で試行することとなった。具体的には、MRSA、PRSP(PISP)、VRE、緑膿菌などブドウ糖非発酵菌、肺炎桿菌など腸内細菌、インフルエンザ菌、（淋菌）などによる感染症の症例とその他の菌種については、血液、腹水、胸水、髄液などの無菌的検査材料から菌が分離された場合について、患者情報と菌情報を収集しデータベースを構築することが提案された。また、サーベイランスシステムの将来的な発展を考えた場合、各医療施設の臨床情報を管理しているコンピューターシステムから分離菌名や感受性試験結果、患者の基礎疾患、感染症名、使用抗菌薬名、デバイスの有無などの情報を自動的に取り込み、「サーベイ」用のデータファイルを構築する方法についても検討することとなった。

### A. 研究目的

欧米や我が国をはじめとする先進国のみならず、発展途上国でも、近年、各種の抗菌薬に耐性を獲得した薬剤耐性菌が出現し、院内感染症や術後感染症の起原菌として問題となっている。そこで、WHOやCDCは、薬剤耐性菌による感染症を、emerging-reemerging infectious diseases の一つとして位置付け対策の必要性を訴えている。特に、欧米や我が国のような「医療先進国」では先端医療や高度医療を実施する上で、薬剤耐性菌による感染症は大きな脅威となっており、この問題に対する医療関係者の関心が高まりつつある。しかし、この問題に対し有効な対策を立てるためには、各々の医療施設における薬剤耐性菌による感染症の実体や動向を正確に把握することが不可欠であり、そのための「ナショナルサーベイランスシステム」の構築が、重要となっている。米国ではCDCが中心となり200余施設の医療施設の参加でナショナルサーベイランス(NNIS)を実施している。また、その他の国々でも類似のシステムを構築しつつあり、以下に例を示す。

米国

NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) system

National TB Surveillance system

The Gonococcal Isolate Surveillance Project

Surveillance of nosocomial blood stream infections (BSI)

Pneumococcal Sentinel Surveillance System

カナダ

The Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program

オーストリア

MONI (Monitoring of nosocomial infections)

タイ

National surveillance for antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae*

英国

Nosocomial Infection Surveillance Unit (NISU)

National Prevalence Survey

ドイツ

Nosocomial Infections in Germany-Surveillance and Prevention (NIDEP)

わが国では、医療情報システム開発センター(MEDIS)により「抗生物質感受性状況調査」が数年来実施されて来た。また、この問題に関心の高い医師などが所属する医療施設における個別の調査結果なども多数報告されている。しかし、今後、医療の高度化と医療システムの変革の中で、薬剤耐性菌感染症に関し、患者情報も含めて総合的に調査し解析を行う事が可能な全国的な組織を構築する事が求められている。

## B. 研究方法

平成9年度の検討結果を踏まえ、平成10年度には「検査部を中心としたサーベイ」、「ICUにおけるサーベイ」、「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」の3つのグループによるサーベイランスの「試行」と、(社)日臨技の微生物研究班による「抗菌薬感受性調査」を行った。収集する情報の種類、データ入力の方法、データファイルの形式等の点については、「薬剤耐性菌感染症症例情報ネットワーク構築に関する研究」班(主任研究者 岡部 信彦)と共同で研究を進めた。1998年4月24日、同4月28日、同5月26日、同5月29日、同7月17日、同10月1日、1999年1月11日、同3月12日に開催された研究班の班会議及び数度にわたる実務者会議の中で患者情報の収集法に関する諸問題や実施方法について検討を行った。

また、分担研究者により各医療施設における個別の「院内サーベイランス」や関東地区の医療施設における「VREの保菌調査」など個別の調査・研究等を行った。

## C. 研究結果

### 1. サーベイランスの試行

平成9年度の検討の中で、当初必要と思われた調査項目について再検討を行い、実施可能と考えた調査項目に関し「試行」を行った。

各施設にどのような形で試行に参加してもらうかを検討した結果、医療施設の状況が多様であることから、「検査部を中心としてサーベイ」「ICUにおけるサーベイ」「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」および(社)日臨技の微生物研究班による抗菌薬感受性調査の4つのグループにより各々の状況に合わせた試行を行った。具体的には、

a. 「ICUにおけるサーベイ」グループは、基本的な調査項目に加え、患者の重症度や医療費などの情報も収集する事とし、平成10年6月15日から7月14日の30日間のサーベイを試行した。その結果、ICUに収容されている患者で感染症に罹患した患者は、感染症を起こしていない患者と比べ予後が悪く、医療費も余計にかかることが示唆された。(武澤 分担研究報告書参照)

b. 「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」は、6月1日より九州地区の7つの国立病院の参加により、MRSA, PRSP, VRE, メタロ-β-ラクタマーゼ産生緑膿菌などによる感染症についてサーベイを試行した。その結果、3ヵ月の試行期間の集計では、

MRSAが74件、IPM耐性緑膿菌が17件、両者の混合感染は2件であった。MRSAについては、内科系の患者からの分離が多く(22%)また、検体では喀痰が49.4%と約半数を占めた。また、感染症としては肺炎(35件)、術創感染(10件)が多かった。(宮崎 分担研究報告書参照)

c. 「検査部を中心としたサーベイ」は、9月の一定期間中に検査部で分離される全ての細菌について、菌情報と患者情報を総合的に収集する事を目指して試行を行った。その結果、日常的に「サーベイ」を行うには、データの収集と入力作業の省力化が不可欠であり、データの自動取り込みなどを検討する必要がある。また、収集するデータについては、医療期間の状況にあわせて、階層化した「サーベイ」を実施する必要があるという結論に至った。(山口 分担研究報告書参照)

d. (社)日臨技の微生物研究班の抗菌薬感受性調査  
全国330の医療施設の協力により平成10年1月~12月までの間に臨床分離された菌の薬剤感受性(耐性)調査を行った。また、全国18施設の参加で約1,500株の臨床分離菌の薬剤感受性試験を行った。(岩田 分担研究報告書参照)

### 2. その他の個別調査・研究等

その他、サーベイランスを実施する上で重要な、個々の医療施設における院内サーベイランスや新しい試験・検査法等の検討を行った。

a. 微量液体希釈法を原理とする結核菌薬剤感受性試験法の開発を行い、培養期間が7~10日で、複数の異なる施設でも高い互換性と再現性をもって結核菌の薬剤感受性試験を実施することが可能となった。(山根 分担研究報告書参照)

b. 長崎大学附属病院におけるIMP-1型メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子保有菌の検出状況の調査では、検査した933株のCAZ耐性菌のうち80株(8.6%)が、IMP-1型メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子を保有しており、緑膿菌が53株と最も多かった。また、一部にはこの菌による院内感染が疑われた。(河野 分担研究報告書参照)

c. 関東地区の46施設におけるVancomycin耐性 *Enterococcus* の保菌者調査の結果、*vanA*型の *E. faecalis* が2株と *vanB*型 *E. faecalis* が1株新たに検出された。(猪狩 分担研究報告書参照)

d. 千葉大学附属病院における抗菌薬耐性菌の動向を調査した結果、全体的には前年と比べ大きな変化は見られなかったが、PRSPが増加傾向にあり、1998年の全肺炎球菌の56%を占めるに至った。(菅野 分担研究報告書参照)

e. 薬剤耐性菌感染症症例情報ネットワークの構築に

ついて、看護婦、臨床検査技師等の参加で検討を行った。(青木 分担研究報告書参照)

#### D. 考 察

##### DRG/PPSと「薬剤耐性菌感染症サーベイランス」

DRG/PPSが導入された場合、院内感染症や術後感染症の治療費用は、「病院持ち」という事態も想定されるため、各医療施設はこれまで以上に、薬剤耐性菌による施設内感染症に対し綿密な対策を講じることが必要となる。したがって、日常的に感染症を有する患者の把握を行ない、適正な抗菌薬療法や院内感染対策が実施されているか否かを、常時把握するための「院内感染症サーベイ」などを一層充実する必要が生じる。そして、その結果を評価する際に、各医療施設の状況が、平均的な状況と比べ、どのような位置にあるのか、その指標となる「ナショナルデータ」が必要である。今回、平成12年度の事業化を目指して準備が進められている「薬剤耐性菌感染症サーベイランスシステム」により、このような目的にかなったデータベースが構築される事が期待される。

今後、以下の課題を検討する必要がある。

##### 感染症の診断基準

サーベイに用いる「感染症の診断基準」は、「薬剤耐性菌感染症症例情報ネットワークの構築に関する研究班」(主任研究者 岡部信彦)の分担研究者である一山 智氏(京都大学)と山口恵三氏(東邦大学)に作成を依頼した。米国のCDCのNNISが作成した「診断基準」は、感染症専門看護婦が中心となりサーベイを行う場合には有用であるが、我が国ではトレーニングを受けた看護婦の数も少なく、それをそのまま活用することはできない。そこで、主治医等が感染症か否かの判断に迷った場合に参考とする目的で、独自の「診断基準」を作成した。この「診断基準」はあくまでも暫定的なものであり、実際に利用する中で、必要に応じて修正をしていく事を考えている。

##### 検査法の精度管理

細菌の分離・同定や感受性試験の精度管理はデータベースの信頼度に影響する重要な問題である。特に感受性試験法は、医療機関毎に種々の方法が採用されている。したがって、サーベイの中では、当面検査方法毎にデータを蓄積していくことを考えているが、全体的な方向としてはNCCLSの方式に従って、MIC値で結果を集計することを考えており、将来的にこの方式に一本化することを目指すべきであろう。

##### データ入力省力化

各医療施設における日常的な院内感染対策などに役立つデータを提供するには、サーベイランスが日常的に実施され、新しいデータが常に更新され提供される必要がある。そのためには、データの収集や入力作業の省力化を推進する必要がある。例えば、医療施設の医療情報管理システムから必要なデータを自動的に取り込み、「サーベイ」用のファイルを作成する仕組みを考案する必要がある。具体的には、各検査機器メーカーやコンピュータのシステム開発会社に、「サーベイ」用のファイルのデータ構造を公開し、その形式に合わせてデータを出力する機能をあらかじめ盛り込むように依頼することも必要である。

##### データ解析

蓄積されるデータベースの内容の分析は、定型的な解析と専門的な解析が平行して行われる必要がある。定型的な解析の例は、医療施設の規模別に臨床分離菌の分離率を示したり、その薬剤感受性のパターンを示すことなどである。専門的な解析の例としては、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌などの分離状況の解析等である。定型的な解析は、蓄積されたデータの制度をチェックした後、定期的に自動的に解析することで足りるが、専門的な解析は、調査に参加した専門家をグループ化し、菌種や感染症の種類毎に分担を決め、委員会形式で分析担当者の定期的情報交換の場を持つ必要がある。

##### 患者情報の保護

患者情報の取扱いについては、サーベイに参加する医療施設の名前や患者の個人名が特定されることのないよう、特別の配慮をする必要がある。例えば中央に集中されたデータベース内には、患者個人を特定できる情報は含まず、必要がある場合には、各医療施設に紹介し、個人のデータと照合することとするなどの配慮が必要であろう。

##### E. 学会発表等

荒川宜親、「治療に難渋する耐性菌感染症の諸問題」(薬剤耐性菌による感染症のサーベイランス事業)、第73回日本感染症学会総会シンポジウムIII、東京、3月31日、1999.

##### F. 論文・総説等

荒川宜親、薬剤耐性菌の出現とその監視体制、小児内科 31:19-26, 1999.

荒川宜親、耐性菌感染症の将来展望、薬剤耐性菌感染症サーベイランスシステム、Progress in Medicine, 18: 101-106, 1998.

## II. 分担研究報告書

## 薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究

分担研究者 青木 眞 国立国際医療センター、エイズ治療・研究開発センター  
研究協力者 ICPの会メンバー：柴田 清 聖路加国際病院、感染管理室（世話人代表）遠藤 和郎 沖縄県立中部病院 内科医師、広瀬 千也子 慶応大学病院 看護部、源河 いくみ 国立国際医療センター 医師、洪 愛子 ジョンソン・エンド・ジョンソンメディカル（株）看護婦、松月 みどり 日本医大板橋病院 救命センター婦長、大友 陽子 東京女子医大病院 看護部、坂井 朝子 群馬大学付属病院 看護婦、佐竹 幸子 群馬大学医学部保健学科（微生物）、高野 八百子 慶応大学病院 看護部（専任の感染管理看護婦）、富家 恵海子（株）日本リサーチセンター（院内感染の著者）、沼口 史衣 聖路加国際病院 看護婦（以上：アルファベット順）

研究要旨：わが国の各医療機関に於ける病院感染発生の状況を継続的に把握するために必要なサーベイランスシステムを構築する。

### A. 研究目的

病院感染の発生状況は原因微生物単位ではなく疾患単位で把握されて始めて明らかになる。前年に引き続き種々の施設で実際にサーベイランスを行い、実施上の問題点、実施可能性・Feasibilityを明らかにする。

### B. 研究方法

前年に引き続き、わが国の実状にあった実用的な疾患定義を用いサーベイランスを実施してきた。定期的に各施設のサーベイランス実施状況を説明、報告する機会を持ち疾患定義の運用上の問題などを検討した。

### C. 研究結果

1.H 10年11月17日午前9時より正午まで Grace Emori 女史を囲み、3施設（1 市中病院、2 大学病院）におけるカテーテル関連菌血症、肺炎、膀胱カテーテル関連尿路感染症、手術部位感染症サーベイランス実施上の問題点を討議した。施設によっては既に3年以上サーベイランスを行っておりかなり実際上有用な討議が行われた。Grace Emori 女史からのアドバイスとしてサーベイランスは感染対策の評価に使用するものであり、データを集めるだけでなく「どのように利用するか」が大切である事、疾患定義については、日本特有の問題があると思われるので、取り決めを作る必要があるかもしれない等の指摘を頂いた。

2.H 10年11月17日午後日本医科大学において行われた「医療の質の評価—院内感染サーベイランスの意味するもの」という講習会に ICP の会メンバー数名が参加し、サーベイランス実施上のノウハウと問題点を提供した。

3.H 11年2月25日、第五回 ICP(Infection Control Practice)の会を開催。初心者コースでサーベイランスの概念を示し、更に既にサーベイランスを実施している感染管理の担当者を対象に手術部位感

染症、カテーテル関連菌血症のサーベイランス実施の意義、実施上の問題点を討議した。特に手術部位感染症に関しては危険因子の標準化、特に手術時間に関する日米の違い等について討議した。実施可能性・Feasibility に関する情報として、手術部位感染症減少の効果を具体的に提示する事は感染管理対策の有用性を示す非常に有効な方法であると考えられた。

特にサーベイランスの結果のフィードバックの方法に関する情報が必要とされており、今後わが国の医療環境に即したフィードバックの方法の構築も必要と考えられた。カテーテル関連菌血症に関しては実施上の感染率の計算方法、使用ソフトなどが検討された。

### D. 考察

わが国でもサーベイランスの実施経験を積み重ねる施設が次第に増加し、より具体的な問題が定期されるようになってきた。今後も疾患定義に基づき臓器別に感染症の数を症例数として計上していくサーベイランス実施上の問題点を検討する必要がある。特に各施設に普遍的な方法論を考える必要があると思われる。

### E. 結論

わが国でも症例単位、疾患概念単位のサーベイランスを行う施設が次第にその数を増やして来ている。具体的なノウハウの提供を続けると共に実施上の問題点、実施可能性・Feasibility を系統的に整理する必要も今後出てくるとと思われる。



## Vancomycin耐性 *Enterococcus* の保菌者調査に関する研究

分担研究者 猪狩淳 順天堂大学 臨床病理学講座

協力研究者 小栗豊子、三澤成毅、中村文子

### 研究要旨

国内46施設を対象にVREの糞便内保菌者の調査を行った。期間は1998年8月～12月。対象施設は北海道、東北、関東甲信越の各地区の46病院。患者糞便から検出された *Enterococcus* 属菌厚め、抗菌薬感受性MIC測定とVCM耐性遺伝子の検出を行った。対象者から *Enterococcus* 属菌は1,301株が検出され、その内訳は *E. gallinarum* 75%, *E. casseliflavus*/*E. flavescens* 18%, *E. faecalis* 4%, *E. faecium* 2%, *E. avium* 1%。VCMに対する感受性は、*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*/*E. flavescens* では、“I”と判定した株が、それぞれ70%、12%。*E. faecalis* では耐性株が49株中3株(6%)。これら3株のVCM耐性遺伝子は、2株がVanA、1株がVanB保有株であった。VCM耐性 *E. faecalis* の3株の抗菌薬感受性パターンは、3株すべてがTEIC, ABPC, IPM, CPに感性、EMに耐性、さらに1株はMINOに、1株はOFLXに、1株はMINO, OFLXに耐性であった。

### A. 研究目的

Vancomycin 耐性 *Enterococcus faecalis* や *Enterococcus faecium* は、欧米では易感染患者に敗血症などの重篤な感染症を起こすことが報告され、問題となっている。わが国では、現在のところ、尿路感染症例が1例報告されているのみで、重症例の報告はない。

わが国でも、最近、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の糞便内保菌者が散見されるようになってきている。しかし、これらの保菌状況の実態調査はほとんど行われていない。

そこで、国内46施設を対象にVREの糞便内保菌者の調査を行った。

### B. 研究方法

調査期間は1998年8月から12月までの5か月間で、対象施設は北海道、東北、関東甲信越地区

の病院46施設である。

調査方法は、各施設にVRE分離用のバンコマイシン添加エンテロコッコセル寒天培地(BBL)を配布し、VREの分離に供した。

材料は外来および入院患者の糞便を用い、各施設の臨床検査部で、配布したVRE分離用培地により菌の分離を行った。本培地に35℃、48時間培養し、発育した集落を、血液寒天培地に35℃、24時間純培養し、発育した集落につき、グラム染色を施行した。グラム染色にてグラム陽性球菌であることを確かめた後、同様の集落を輸送用CTA培地に穿刺し、順天堂大学付属順天堂医院臨床検査部に送付した。順天堂医院臨床検査部では、収集した材料

を再同定し、抗菌薬感受性検査は、日本化学療法学会標準法に準じ、MIC2000システムによる微

量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお、感受性測定用培地には、3%ウマ溶血血液加 Mueller-Hinton broth を用いた。対象抗菌薬には、VCM, TEIC, ABPC, IPM, MINO, CP, EM, OFLXの8剤を用いた。

バンコマイシン耐性遺伝子の検出：一部の菌株について、vanA, vanB, vanC<sub>1</sub>, vanC<sub>2/3</sub>の耐性遺伝子をPCR法について検索した。

## C. 研究結果

### 1. *Enterococcus* 属菌の内訳

対象患者数は4,317名で、総検体数は5,343、そのうち *Enterococcus* 属菌は1,301株であった。その *Enterococcus* 属菌の内訳を表1に示した。*E.gallinarum* が最も多く75%を占め、以下、*E.casseliflavus*/*E.flavescens* (18%), *E.faecalis* (4%), *E.faecium* (2%), *E.avium* (1%) の順であった。

### 2. 抗菌薬感受性

Vancomycin (VCM) と Teicoplanin (TEIC) のMIC分布を表2に示した。なお、感受性のブレイクポイントはNCCLSのMICブレイクポイントに準拠した。中等度耐性 (I) および耐性 (R) を耐性として、夫々の抗菌薬に対する耐性率を検討した。

MIC測定に供した *Enterococcus* 属菌は、*E.gallinarum* 632株、*E.casseliflavus*/*E.flavescens* 227株、*E.faecalis* 49株、*E.faecium* 227株である。

#### 1) VCMの場合

*E.gallinarum* 623株中444株 (70.3%) はIに分布し、Rに分布するのはいなかった。*E.casseliflavus*/*E.flavescens* 227株中28株 (12.3%) がIに分布し、Rはいなかった。

*E.faecalis* 49株中、1株がMIC 64  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2株が > 128  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、耐性率は6.1%であった。

*E.faecium* 27株中IとRのMICに分布する株はなく、すべてSのMICに分布した。

#### 2) TEICの場合

*Enterococcus* 属4菌種の被検菌株いずれも8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で発育が阻止され、TEIC耐性株は認められなかった。

なお、VCMに耐性であると判断された *E.faecalis* 3株は、TEICでは1株がMIC 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2株が4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

### 3. 耐性遺伝子の検出

VRE耐性遺伝子の vanA, vanB, vanC<sub>1</sub>, vanC<sub>2/3</sub> を検査した結果を表3に示した。

なお、*Enterococcus* 属菌 25 株については4種の van 遺伝子検査を行い、173 株については一部の van 遺伝子検査を行った。

*E.faecalis* の3株 (これはすべてVCMのMICが $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ の株)のうち2株は vanA 遺伝子保有株、1株は vanB 遺伝子保有株であった。

*E.gallinarum* 128株46株が vanC<sub>1</sub> 遺伝子保有

株、*E.casseliflavus*/*E.flavescens* 52株中19株が vanC<sub>2/3</sub> 遺伝子保有株であった。

表3にVCM耐性 *E.faecalis* の遺伝子型と抗菌薬感受性パターンを示した。3株すべてが、TEIC、ABPC、IPM、CPに感性であり、EMに耐性。

さらに1株はMINOに、1株はOFLXに、1株はMINOとOFLXに耐性であった。

表1

*Enterococcus* 菌種の内訳

菌種	菌株数	検出率 (%)
<i>E.gallinarum</i>	972	74.7
<i>E.casseliflavus/flavescens</i>	237	18.2
<i>E.faecalis</i>	50	3.8
<i>E.faecium</i>	31	2.4
<i>E.avium</i>	11	0.8

表2 菌種別にみたVancomycin (VCM) とTeicoplanin (TEIC) のMIC分布

Vancomycin (VCM)

菌種	菌株数	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											I	R	I+R		
		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128					
<i>E.gallinarum</i>	532		1	4	1	182	440	4							70.3	0.0	70.3
<i>E.casseliflavus/ E.flavescens</i>	227	1				196	28								12.3	0.0	12.3
<i>E.faecalis</i>	49			27	12	7									0.0	6.1	6.1
<i>E.faecium</i>	27		10	13	3	1									0.0	0.0	0.0

Teicoplanin (TEIC)

菌種	菌株数	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											I	R	I+R		
		$\leq 0.06$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>64					
<i>E.gallinarum</i>	532		3	210	375	39	1	2	2						0.0	0.0	0.0
<i>E.casseliflavus/ E.flavescens</i>	227		1	33	165	28									0.0	0.0	0.0
<i>E.faecalis</i>	49	1	7	31*	8			2*							0.0	0.0	0.0
<i>E.faecium</i>	27	3		10	7	5	1	1							0.0	0.0	0.0

\*は、VCM耐性株を含む

表3 *van* 遺伝子検査結果と菌種の内訳

— 4種の *Van* 遺伝子検査をおこなったもの —

<i>van A</i>	<i>van B</i>	<i>van C<sub>1</sub></i>	<i>van C<sub>2/3</sub></i>	菌株数	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. avium</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. casseliflavus</i> <i>/E. flavescens</i>
+	-	-	-	2	2				
-	+	-	-	1	1				
-	-	+	-	10				10	
-	-	-	+	5					5
-	-	-	-	7	4	2	1		
				25	7	2	1	10	5

— 一部の *Van* 遺伝子検査のみおこなったもの —

<i>van A</i>	<i>van B</i>	<i>van C<sub>1</sub></i>	<i>van C<sub>2/3</sub></i>	菌株数	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. avium</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. casseliflavus</i> <i>/E. flavescens</i>
+	-	+	-	36				36	
+	-	-	+	14					14
-	-	+	+	8				7	1
+	-	+	+	115	2	5	1	75	32
				173	2	5	1	118	47

表4 Vancomycin 耐性株の詳細

菌種名	採取日	入/外	診療科	遺伝子型	MIC ( $\mu$ g/ml)							
					VCM	TEIC	ABPC	IPM	EM	MINO	CP	OFLX
<i>E. faecalis</i>	1998年 11月9日	入院		<i>van A</i>	>128	1	1	0.5	>128	32	8	2
<i>E. faecalis</i>	1998年 11月26日	外来	内科	<i>van A</i>	>128	1	1	>128	≤0.063	8	32	
<i>E. faecalis</i>	1998年 9月9日	入院	血液内科	<i>van B</i>	64	0.25	1	2	>128	8	4	64

#### D. 考察

わが国では、広域多施設を対象として、VREの保菌者状況を疫学調査した報告はほとんどないと思われる。

今回の調査は、東日本地区の46病院の参加を求めて、VRE糞便内保菌者の実態を調査した。

調査対象例は4,317名、総検体数は5,343件で、そのうち *Enterococcus* 属菌は1,301株で24.3%であった。

問題となる *E.faecalis*, *E.faecium* のVCM, TEICに対する感受性をみるとVCMでは、*E.faecalis* 49株中3株(6%)が、MIC 64~128  $\mu\text{g}/\text{ml}$  をもつ耐性株であった。しかし、*E.faecium* 27株は全て感性を示した。一方TEICに対しては、*E.faecalis*, *E.faecium* いずれも、耐性株はなく、全て閉静であった。この成績は、欧米諸国にくらべると、極めて少ないといえる。

上記VCM耐性 *E.faecalis* 3株の耐性遺伝子を調べたところ、2株は vanA 保有株、1株は vanB 保有株であった。vanA 保有株はVCM, EMに高度耐性であったがTEICには感性であり、ABPC, IPM, CPにも感性であった。ほかに1株はMINO, 1株はOFLXに中等度耐性であった。vanB 保有の1株は、VCM, EM, OFLXに高度耐

性であったが、ABPC, IPM, CP, TEICには感性で、従来からいわれている感受性パターンを示した。

以上より、わが国では、欧米諸国で大きな問題となっているVREに関し、糞便保菌者は少ないという結果であった。しかし、VRE感染症は皆無ではなく、今後とも、疫学調査を行い、VREの検出状況を見守る必要があろう。

#### E. 結論

東日本地区の46病院の入院、外来患者の糞便を用い、VREの保菌状況を調査した。

①VCMのMIC測定により *E.faecalis* では3株が高度耐性(MIC 64~>128  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )であり、これは全 *E.faecalis* 分離株の6%を占めた。*E.faecium* には耐性株はなかった。

②VCM耐性 *E.faecalis* 3株のうち2株は vanA, 1株は vanB を保有していた。

③上記株の薬剤感受性パターンは、3株がVCM, EMに高度耐性であり、ABPC, IPM, CP, TEICには感性であった。

## 薬剤耐性菌情報と患者情報の効率的収集法に関する研究

主任研究者 荒川 宜親（国立感染症研・細菌・血液製剤部）  
分担研究者 岡部 信彦（国立感染症研・感染症情報センター）

### 研究要旨

日常的に薬剤耐性菌感染症のサーベイランスを実施するためには、収集するデータの項目を厳選し、しかもデータ収集の作業を省力化する必要がある。平成10年度のサーベイの試行結果を分析し問題点を整理することにより、平成11年度の検査部および国立病院におけるサーベイでは（1）施設属性データ、（2）患者属性データ、（3）感染症データ、（4）抗菌薬データ、（5）基礎疾患等に関するデータ、（6）デバイスデータ、（7）検体データ、（8）菌データ、（9）転帰データを収集するデータの基本セットとし、一方、ICUにおけるサーベイでは、（10）在室データ、（11）重症度データ、（12）デバイスデータ、（13）医療費データを追加して調査することが、提案された。また、データ入力 of 省力化には、各施設の検査装置や患者情報管理用のコンピュータに蓄積されたデータの中から必要データを半自動的に取り込み、サーベイ用の情報ファイルを作成するソフトウェアを作成する必要がある、将来的なサーベイシステムの発展を考えた場合、平成11年度にこの点について引き続き検討を行う事となった。しかし、平成12年度の事業化を念頭に置いた場合、各医療施設の現状は多様であるため、全ての医療施設において、薬剤耐性菌による感染症の患者情報と菌情報を総合的にしかも、半自動的に収集する事は実際的では無いため、MRSA、PRSP(PISP)、VRE、緑膿菌などブドウ糖非発酵菌、肺炎桿菌など腸内細菌、インフルエンザ菌、（淋菌）による感染症の場合と、血液、腹水、胸水、髄液などの無菌的検査材料から菌が分離された場合について、患者情報を併せて収集する事を平成11年度の試行の基本方針とする事が提案された。

### A. 研究目的

欧米や我が国をはじめとする先進国のみならず、発展途上国でも、近年、各種の抗菌薬に耐性を獲得した薬剤耐性菌が出現し、院内感染症や術後感染症の起原菌として問題となっている。特に、先端医療や高度医療を実施する上で、薬剤耐性菌による感染症は大きな脅威となっており、この問題に対する医療関係者の関心が高まりつつある。そこで、WHOやCDCは、薬剤耐性菌による感染症を、emerging-reemerging infectious diseases の一つとして位置付け対策の必要性を訴えている。しかし、この問題に対し有効な対策を立てるためには、個々の医療施設における薬剤耐性菌による感染症の実体や動向を正確に把握することが必要であり、そのための「ナショナルサーベイランスシステム」の構築が重要となっている。米国ではCDCが中心となり200余施設の医療施設の参加でナショナルサーベイランス(NNIS)を実施している。わが国では医療情報システム開発センター(MEDIS)により「抗生物質感受性状況調査」が数年来実施されて来た。また、この問題に関心の高い医師などが所属する医療施設における個別の調査結果なども多数報告されている。しかし、今後、医療の高度化と医療システムの変革の中で、薬剤耐性菌感染症に関し、患者情報も含めて総合的に調査し解析を行う事が可能な全国的な組織を構築する事が求められている。「薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究」班（主

任研究者 荒川宜親）と「薬剤耐性菌感染症症例情報ネットワーク構築に関する研究」班（主任研究者 岡部信彦）では、平成9年度より共同で薬剤耐性菌による感染症の症例情報ネットワークの構築を行うことを目的として、研究を進めてきた。今年度はサーベイランスの試行を実施するとともに、その結果を踏まえ、平成11年度に実施する試行に向けて患者情報の効率的な収集方法等について検討した。

### B. 研究方法

平成9年度の検討結果を踏まえ、平成10年度には「検査部を中心としたサーベイ」、「ICUにおけるサーベイ」、「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」の3つのグループによるサーベイランスの「試行」と、（社）日臨技の微生物研究班による「抗菌薬感受性調査」を行った。1998年4月24日、同4月28日、同5月26日、同5月29日、同7月17日、同10月1日、1999年1月11日、同3月12日に開催された研究班の班会議及び数度にわたる実務者会議の中で患者情報の収集法に関する諸問題や実施方法について検討を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 調査項目の再検討

平成9年度の検討の中で、当初必要と思われた調査項目について再検討を行い、実施可能と考えられた調査項目に関し「試行」を行った。調査項目を表1に示す。

#### 2. 試行の方法

各施設にどのような形で試行に参加してもらうかを検討した結果、医療施設の状況が多様であることから、「検査部を中心としたサーベイ」「ICUにおけるサーベイ」「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」の3つのグループにより各々の状況に合わせた試行を進める事となった(図1、2)。

### 3. 調査の対象とする患者情報

試行の結果を踏まえ、種々論議の結果、日常の診療業務の中で恒常的に「薬剤耐性菌感染症サーベイランス」を実施するためには、情報の収集作業を省力化する必要があるため、そのためには、収集する情報の項目を必要最小限に絞り込む事が不可欠であるとの一致をみた。そのため、調査項目を表1に示す。

「検査部を中心としたサーベイ」のグループは、病院内で分離される全ての細菌について、患者情報と菌情報の双方の調査を行うことを目標としたが、担当者へかなりの負担がかかり、日常的に実施するには、データの収集法を大幅に簡素化し、収集するデータも絞り込む必要があることが指摘された。しかし、院内の患者情報のネットワーク化が進んでいる施設では、その中から必要なデータを取り込み、サーベイランス用のデータファイルを自動的に作成することが可能と考えられ、各施設の状況にあわせ階層化した「サーベイランス」を試みる事となった(図3)。

「ICUにおけるサーベイ」のグループでは、ICUに収容されている患者について、肺炎や敗血症、髄膜炎、創感染症、尿路感染症などを中心にサーベイを試行し、平成10年度も同様の内容で試行を繰り返す事が提案された。

「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」のグループでは、MRSA、PRSP、VRE、メタロ-β-ラクタマーゼ産生緑膿菌、ESBL産生グラム陰性菌などによる感染症に焦点をあて、サーベイを試行した。調査の対象となる患者数は、500床規模の病院で1ヶ月あたり20名以下であり、日常業務の中で、十分対応することが可能と判断された。平成10年度も同様の方式で試行を繰り返す事が提案された。

### 4. 試行の体制

「検査部を中心としたサーベイ」のグループは、検査部、検査科などに所属する医師、検査技師などが中心となり、患者の主治医や病棟看護婦などの協力を得ながら、患者情報を収集する方式で試行を行った。

「ICUにおけるサーベイ」のグループでは、ICUの専属医師や看護婦を中心とした試行を行った。

「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」のグループは、薬剤部と検査科(部)が中心となり感染症科や主治医の協力を得て試行を実施した。

### D. 考察

薬剤耐性菌感染症に関するナショナルサーベイランスの目的は、各医療施設が、各々の医療施設における院内感染症や術後感染症の実態を客観的に比較検討し、対策法やその効果について評価する基準となる情報を提供することにある。一方、サーベイランスシステムが日常的に運用された場合、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)など特異な薬剤耐性菌による新たな感染症が発生した場合に、その状況をいち早く把握し、適切な対策を迅速にたてる事が可能となる。

米国では、約200施設の参加により、National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) systemを構築し、MRSAやVREなどによる院内感染症の動向を常時監視している。NNISのシステムは、感染症コントロール専門の看護婦が主体となり運用されており、日常的な業務の中で、院内感染症対策に対するコンサルテーション業務を並行して実施し、一定の成果が挙げられている。しかし、我が国では、院内感染症のコントロールのための専門の知識や経験を有する看護婦の数も少なく、NNISのシステムをそのまま導入することはできない。しかも、その目的に専念する職員を配置することも困難な状況がある。そこで、我が国の医療現場の状況に適応した「ナショナルサーベイランス」体制を確立する必要がある。

本研究では、国内の医療施設の状況も多様であるため、一元的な体制によるサーベイランスを実施することは困難と判断されたため、「検査部を中心としたサーベイ」、「ICUにおけるサーベイ」、「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」の3つのサーベイグループに分かれて、試行を行った。「ICUにおけるサーベイ」、「国立病院のネットワークを利用したサーベイ」については、今年度試行した方式により、日常的なサーベイを実施する事が可能と考えられたが、「検査部を中心としたサーベイ」では扱う情報量も多く、日常的に運用するためには、患者情報と菌情報を能率的に収集する必要があるため、手作業でのデータ入力を可能な限り減らし、検査装置や院内の医療情報管理システムから、薬剤耐性菌感染症サーベイランスのデータ形式にしたがって自動的にデータを取り込み、患者ファイルを作成する事が必要である。サーベイランスシステムの将来的な発展を考えた場合、現時点でこの方式を普遍化することはできないが、対応可能な施設では、この点について検討を進める必要がある。

表1 調査する患者情報

★検査部、国立病院のグループ

- (1) 施設属性データ：施設コード
- (2) 患者属性データ：ID、生年月日、性別、診療科、入院日
- (3) 感染症データ：感染症部位、体温、CRP、白血球数、(貧食像)
- (4) 抗菌薬データ：抗菌薬
- (5) 基礎疾患等に関するデータ：基礎疾患名、免疫抑制剤、ステロイド、抗癌剤、放射線療法、手術名、手術日
- (6) デバイスデータ：膀胱留置カテーテル、IVH、SGカテーテル、ドレーン、気管内挿管、人工材料
- (7) 検体データ：検査材料、検体提出日
- (8) 菌データ：分離菌種名(感染症起因菌名)と適応がある主な抗菌薬に対する耐性度(MIC値、または阻止円の直径)
- (9) 転帰データ：退院日、転帰(生存・死亡)、最終診断名

★ICU component (全患者を対象とする)(option)

- (10) 在室データ：全入室患者の入室日、退室日
- (11) 重症度データ：APACHEスコア
- (12) デバイスデータ：膀胱留置カテーテル、IVHカテーテル、人工呼吸のそれぞれの開始日、抜去日
- (13) 医療費データ：在室中、入院期間中の医療費

表2 H10年度サーベイランス協力施設

★検査部を中心にしたサーベイ

東邦大学医学部微生物学教室	山口恵三
東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科	渡辺 彰
群馬大学医学部微生物学	藤本修平、池 康嘉
名古屋大学医学部附属病院	飯沼由嗣、太田美智男
岐阜大学医学部附属病院	渡辺邦友、村上啓雄
和歌山県立医科大学附属病院第二外科	谷村 弘
	内山和久
京都大学附属病院臨床病態検査学	一山 智
京都府立医科大学附属病院臨床検査科	藤田直久
産業医科大学附属病院泌尿器科	松本哲朗
長崎大学医学部附属病院第二内科	宮崎義継
	河野 茂
国立三重病院	中野貴司、神谷 齊
国立小児病院感染症科	立澤 幸
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科	高橋孝行、松本文夫

帝京大学医学部内科	斧 康雄
大阪市立総合医療センター感染症センター	阪上賀洋
北里大学医学部感染症学教室	砂川慶介
東京都老人医療センター	稲松孝思
聖マリアンナ医科大学微生物学教室	嶋田甚五郎
長崎大学熱帯医学研究所内科	永武 毅
横浜市立大学医学部附属病院	満田年宏、横田俊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科	小野寺昭一
関東通信病院	岡田 淳
千葉大学医学部検査部	菅野治重
(財)医療情報システム開発センター(MEDIS)	

★国立病院のネットワークを利用したサーベイ

国立熊本病院	石橋 誠、村上克幸、松村克己、中野勝徳
	高見淳一、宮崎久義
国立病院九州医療センター	井口厚司、横尾賢乗、中村、辰巳
国立嬉野病院	阪井裕之、草葉一友、中島哲也
国立長崎中央病院	北島久義、末永宣弘
国立別府病院	松本忠雄、喜多代晋、篠原鶴光、宮尾洋一
国立都城病院	水元淳一、永井知幸、宮崎弘和、木村 款
国立南九州中央病院	勝田兼司、廣瀬英治

★ICUにおけるサーベイ

名古屋大学医学部附属病院	救急医学講座/集中治療部	武澤 純
東北大学医学部附属病院	集中治療部	松川 周
帝京大学医学部	救命救急センター	多治見公高
市立船橋病院	集中治療部	境田康二
大阪大学医学部附属病院	集中治療部	妙中信之
川崎医科大学附属病院	救急部	福田充宏
広島市民病院	集中治療部	多田恵一
山口大学医学部附属病院	救急医学講座	前川剛志
静岡県西部浜松医療センター		矢野邦夫
東邦大学医学部公衆衛生学		浦野美恵子
		長谷川友紀



## 抗菌薬感受性調査

(社) 日本臨床衛生検査技師会

早田繁雄

微生物検査研究班

長沢光章 (防衛医科大学附属病院)

高橋俊司 (市立札幌病院)

佐藤延子 (東北大学医学部附属病院)

犬塚和久 (安城更生病院)

茂籠邦彦 (滋賀医科大学附属病院)

黒川幸徳 (川崎医科大学附属病院)

根ヶ山清 (香川医科大学附属病院)

永沢善三 (佐賀医科大学附属病院)

阿部美知子 (北里大学医療衛生学部)

佐藤智明 (東海大学医学部附属病院)

上原信之 (札幌医科大学附属病院)

高橋長一郎 (山形大学医学部附属病院)

郡 美夫 (千葉市立病院)

島川宏一 (天理よろづ相談所病院)

豊川真弘 (大阪大学医学部附属病院)

板羽秀之 (広島大学医学部附属病院)

宮本仁志 (愛媛大学医学部附属病院)

松田淳一 (長崎大学医学部附属病院)

副会長 笠原和恵 (岡山済生会総合病院)

常務理事 立脇憲一 (滋賀医科大学附属病院)

## 協力施設一覧

○北海道地区 (15施設) 滝川市立病院, 苫小牧王子総合病院, 札幌医科大学医学部附属病院, 市立札幌病院, N T T 札幌病院, 斗南病院, 北海道大学医学部附属病院, 国立札幌病院, 北海道社会保険中央病院, 市立室蘭総合病院, 市立函館病院, 国立療養所札幌南, 国立療養所西札幌, 伊達赤十字病院, 市立士別総合病院

○東北地区 (40施設) 青森県立中央病院, 弘前大学医学部附属病院, 八戸市民病院, 岩手医科大学附属病院, 盛岡赤十字病院, 岩手県立胆沢病院, 東北大学医学部附属病院, 仙台厚生病院, 公立佐沼総合病院, 東北大学加齢医学研究所附属病院, 秋田大学医学部附属病院, 秋田組合総合病院, 山形県立中央病院, 医療法人篠田好生会篠田総合病院, 福島県立医科大学附属病院, 大田西ノ内病院, 財団法人星総合病院, 新潟厚生連長岡中央総合病院, 新潟大学医学部附属病院, 燕労災病院, 東北労災病院, N T T 東北病院, 宮城県立がんセンター, 広南病院, 山形市立病院済生館, 長井市立総合病院, 新潟県立日本海病院, 新潟県立中央病院, 長岡赤十字病院, 信楽園病院, 福島赤十字病院, 県立会津総合病院, いわき市立総合磐城共立病院, 青森市民病院, 弘前市立病院, 十和田市立中央病院, 平鹿総合病院, 由利組合総合病院, 県立江刺病院, 県立釜石病院

○関東甲信地区 (57施設) 前橋赤十字病院, 社会保険群馬中央総合病院, 伊勢崎市民病院, 総合太田病院, 館林厚生病院, 茨城県立中央病院, 日立製作所日立総合病院, 総合病院土浦協同病院, 筑波大学医学部附属病院, 総合病院取手協同病院, 足利赤十字病院, 済生会宇都宮病院, 上都賀総合病院, 栃木県南総合病院, 獨協医科大学病院, 国立療養所東宇都宮病院, 自治医科大学附属病院, 川口市立医療センター, 社会保険埼玉中央病院, 浦和市立病院, 埼玉県立がんセンター, 防衛医科大学校病院, 埼玉医科大学附属病院, 獨協医科大学越谷病院, 自治医科大学附属大宮医療センター, 済生会川口総合病院, 千葉大学医学部附属病院, 君津中央病院, 総合病院国保旭中央病院, 成田赤十字病院, 国立がんセンター東病院, N T T 関東通信病院, 東邦大学医学部附属大森病院, 日本大学医学部附属板橋病院, 東京大学医学部附属病院, 国立がんセンター中央病院, 社会保険中央総合病院, 財団法人結核予防会複十字病院, 東京女子医科大学病院, 聖マリアンナ医科大学病院, 昭和大学藤が丘病院, 横浜市立市民病院, 横浜南共済病院, 東海大学医学部附属病院, 帝京大学医学部附属溝口病院, 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院, 横浜市立大学医学部附属病院, 山梨県立中央病院, 甲府共立病院, 富士吉田市立病院, 山梨医科大学附属病院, 佐久市立国保浅間総合病院, リハビリテーションセンター鹿教湯病院, 諏訪中央病院, 諏訪湖畔病院, 長野県立こども病院, 長野市民病院

○中部地区 (43施設) 富山市立富山市民病院, 岐阜大学医学部附属病院, 大垣市民病院, 岐阜県厚生連中濃病院, 岐阜県立多治見病院, 清水市立病院, 静岡厚生病院, 県西部浜松医療センター, 袋井市立袋井市民病院, 藤枝市立総合病院, 名古屋大学医学部附属病院, 国立名古屋病院, 厚生連安城更生病院, 市立岡

崎病院，豊橋市民病院，国立療養所三重病院，三重大学医学部附属病院，国立津病院，沼津市立病院，静岡県立総合病院，烧津市立病院，浜松医科大学医学部附属病院，厚生連鈴鹿中央病院，松坂市民病院，上野総合病院，厚生連松坂中央病院，済生会松坂総合病院，市立四日市病院，山田赤十字病院，県立岐阜病院，中津川市民病院，羽島市民病院，高山赤十字病院，石川県立中央病院，公立能登総合病院，公立松任石川病院，小松市民病院，富山県立中央病院，富山労災病院，黒部市民病院，厚生連高岡病院，高岡市民病院，市立砺波総合病院

○近畿地区（51施設）滋賀医科大学医学部附属病院，滋賀県立成人病センター，公立高島総合病院，京都第二赤十字病院，京都府立医科大学附属病院，京都大学医学部附属病院，国立大阪病院，国家公務員共済組合連合会大手前病院，近畿大学医学部附属病院，兵庫医科大学病院，奈良県立医科大学附属病院，奈良県立三室病院，和歌山労災病院，社会保険紀南総合病院，国立南和歌山病院，大津市民病院，大津赤十字病院，総合病院健康保険滋賀病院，京都第一赤十字病院，京都桂病院，京都市立病院，国立京都病院，三菱京都病院，宇治徳州会病院，市立舞鶴市民病院，大阪医科大学附属病院，大阪赤十字病院，関西医科大学附属病院，大阪済生会吹田病院，星ヶ丘厚生年金病院，松下記念病院，八尾徳州会総合病院，神戸市立中央市民病院，労働福祉事業団神戸労災病院，県立淡路病院，関西労災病院，国立姫路病院，明石市立市民病院，国立加古川病院，甲南病院，国立神戸病院，県立加古川病院，県立尼崎病院，天理よろづ相談所病院，奈良県立奈良病院，福井心臓血管センター福井循環器病院，社会保険勝山総合病院，福井赤十字病院，国立鯖江病院，和歌山県立医科大学附属病院，西神戸医療センター

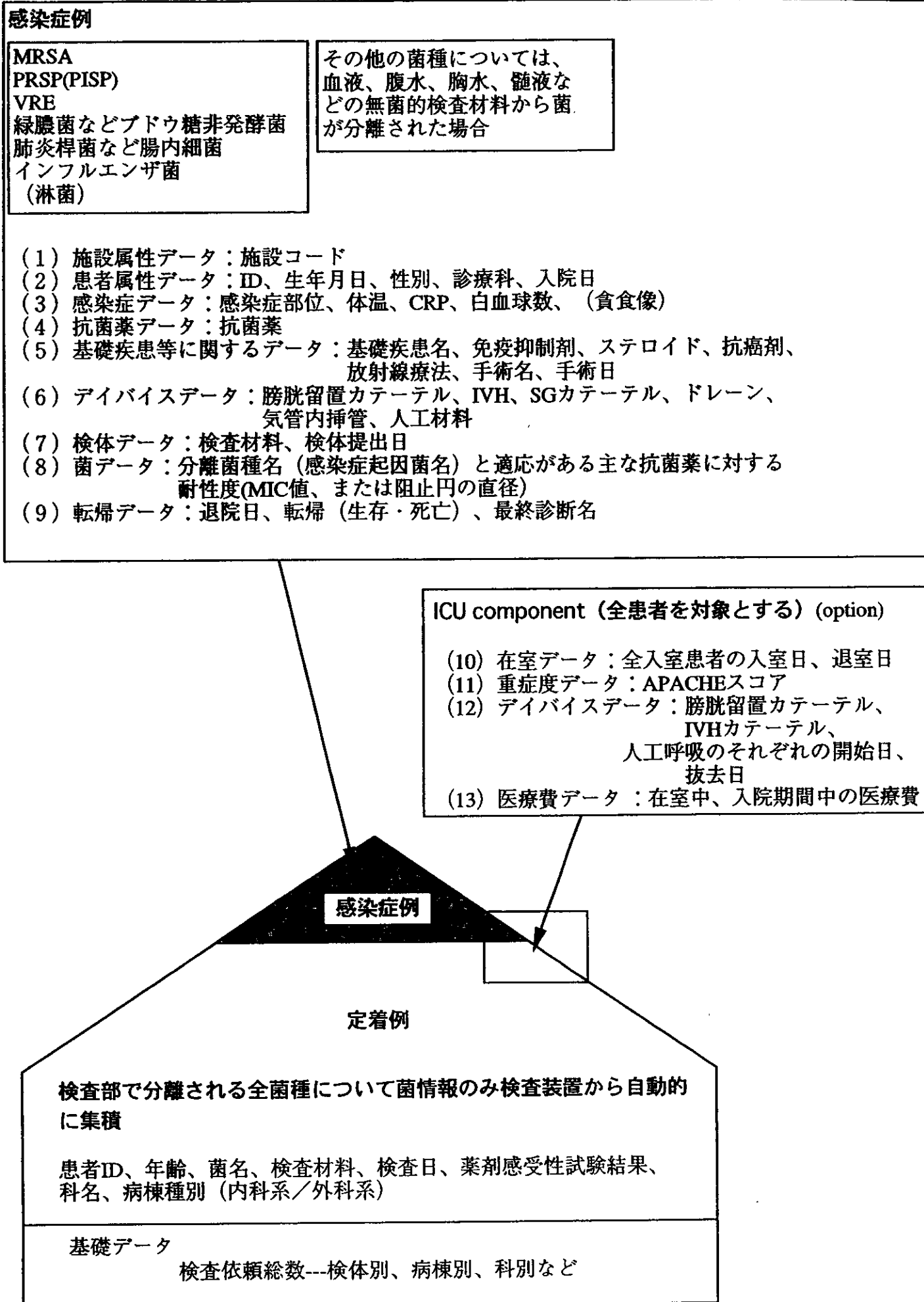
○中国地区（31施設）鳥取県立中央病院，鳥取大学医学部附属病院，山陰労災病院，国立大田病院，岡山大学医学部附属病院，総合病院岡山赤十字病院，国立療養所南岡山病院，川崎医科大学附属病院，県立広島病院，社会保険広島市民病院，広島大学医学部附属病院，公立学校共済組合中国中央病院，済生会広島病院，国立下関病院，山口大学医学部附属病院，山口県立中央病院，社会保険徳山中央病院，島根難病研究所，松江赤十字病院，松江市立病院，岡山済生会総合病院，倉敷中央病院，重井医学研究所附属病院，創和会重井病院，赤磐郡医師会病院，広島市立安佐市民病院，厚生連尾道総合病院，厚生連広島総合病院，厚生連長門総合病院，山口赤十字病院，下関市医師会病院

○四国地区（18施設）健康保険鳴門病院，高松市民病院，香川県立中央病院，厚生連滝宮総合病院，国立善通寺病院，三豊総合病院，香川医科大学附属病院，愛媛県立中央病院，愛媛大学医学部附属病院，高知市立市民病院，高知県立中央病院，高知医科大学附属病院，徳島大学医学部附属病院，阿南共栄病院，徳島県立中央病院，松山赤十字病院，国立高知病院，高松赤十字病院

○九州地区（23施設）国立嬉野病院，佐賀医科大学附属病院，長崎市立市民病院，日本赤十字社長崎原爆病院，熊本中央病院，熊本大学医学部附属病院，労働福祉事業団熊本労災病院，国立別府病院，大分医科大学附属病院，国立療養所宮崎東病院，古賀総合病院，財団法人今給黎総合病院，国立療養所南九州病院，沖縄県立北部病院，九州大学医学部附属病院，産業医科大学病院，福岡大学医学部附属病院，飯塚病院，佐賀県立病院好生館，玉名中央病院，国立共済新別府病院，鹿児島大学医学部附属病院，鹿児島市立病院

— 地区別、順不同 —

図3 平成11年度「薬剤耐性菌感染症サーベイランス」実施案



# 千葉大学医学部附属病院における抗菌薬耐性菌の動向

分担研究者 菅野治重 千葉大学医学部臨床検査医学講座

## 研究要旨

臨床分離菌における抗菌薬耐性菌の動向を把握することは、感染症の治療上および院内感染対策上重要な資料となる。また臨床検査室における日常の感受性検査は耐性菌のスクリーニング検査の役割を果たしており、その充実には耐性菌検出において重要な課題である。このような理由から千葉大学病院の臨床分離菌を研究対象として、臨床的に重要な耐性菌の検出状況を経時的に検討した。また NCCLS 法を中心に一部の耐性菌の検出法について検討した。その結果、*S.pneumoniae* のペニシリン耐性株 (PRSP) の増加が著しく、1998 年は外来患者株の全肺炎球菌の 55.8 % を占めた。また、ESBLs 産生 *E.coli*、*Klebsiella* spp.、BLNAR、Imipenem 耐性 *S.marcescens* 等は分離が微増しており、今後の動向が注目された。なお ESBL 産生株の判定のために Cefpodoxime と Clavlanic acid を各々 10  $\mu$ g 含有するディスクを開発した。

## A. 研究目的

Methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 以降も、Vancomycin 耐性 enterococci (VRE) や Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生 *Escherichia coli* および *Klebsiella* spp.、 $\beta$ -lactamase 非産生 ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* (BLNAR) などの新しい耐性菌が臨床で問題となっている。新しい耐性菌の中には有効な抗菌薬が少なく、一旦病院内で流行が生じた場合は、臨床上の脅威となる可能性を持つものもある。一方、耐性菌に対する抗菌薬の開発は滞っており、当面は革命的な新薬の登場は期待できない状況にある。このような現状を考えると、病院内の耐性菌の動向を迅速・正確に把握し、新しい耐性菌の早期発見に努め、その拡散防止に努める必要がある。新しい耐性菌の監視には、臨床検査室における日常薬剤感受性検査を充実させる必要があり、耐性菌の監視に分離菌の感受性の動向を定期的に調べる必要がある。

この目的から 1995 年から 1998 年の 4 年間の千葉大学病院の臨床分離菌の感受性について調査した。また今後の流行が予想され、その確実な検出法の整備が急務である ESBL 産生 *E.coli*、*Klebsiella* spp. について、ディスク法による簡便な検出法の開発を試みたので報告する

## B. 研究方法

### 1) 薬剤感受性検査法

当検査部の日常感受性検査には、ブドウ球菌属、腸球菌属、レンサ球菌属、腸内細菌科、緑膿菌を含むグルコース非発

酵グラム陰性桿菌には Wark-Away (デイド社) を使用し、Wark-Away が利用できない肺炎球菌、*Haemophilus* 属、嫌気性菌などにはドライプレート (栄研化学) を使用し、MIC-200 システムにより、MIC を測定していた。また一部の耐性菌については MIC 値を確認するため、日常感受性検査のバックアップ用として検査抗菌薬の種類と測定濃度を拡大したフローズンプレート (栄研化学) を併用した。いずれの測定法においても当検査部で抗菌薬の種類と測定濃度を指定した MIC 測定用パネルを用いた。

### 2) ESBL 産生株検出用ディスクの研究

NCCLS は ESBL 産生 *E.coli* と *Klebsiella* ssp. の検出に Aztreonam (AZT)、Cefotaxime (CTX)、Cefpodoxime (CPDX)、Ceftriaxone (CTRX)、Ceftazidime (CAZ) を指定し、このいずれか抗菌薬に、希釈法は 2  $\mu$ g/ml 以上の MIC を、ディスク法は各薬剤の規定された以下の阻止円径を示した場合に ESBL 産生の可能性があるとして判定し、この条件にあった菌株について確認検査を行うよう指示している。確認検査は前記の抗菌薬に対する MIC が Clavlanic acid (CVA) 添加により大きく低下する現象を利用したり、ESBL 産生遺伝子の検出によって行うなどの方法がある。しかしいずれの検査法も操作が複雑で費用を要するため、日常検査で使用できる簡便な ESBL 検出法が要望されてきた。今回 CPDX と CVA を各々 10  $\mu$ g 含有するディスク (KB 法) を開発し、栄研化学において試作した。このディスクと CPDX 単独のディ