

医療施設等における薬剤耐性菌対策推進に関する研究

平成10年度厚生科学研究補助金 新興・再興感染症研究事業

「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」

総括研究報告書・分担研究報告書

連絡先： 堀田国元
国立感染症研究所生物活性物質部
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
TEL 03-5285-1111 FAX 03-5285-1272

医療施設等における薬剤耐性菌対策推進に関する研究

主任研究者 堀田国元（国立感染症研究所生物活性物質部 室長）

分担研究者 砂川慶介（北里大学医学部感染症学講座 教授）

島崎修次（杏林大学医学部救急医学教室 教授）

児玉和夫（心身障害児総合医療療育センターむらさき愛育園 園長）

稲松孝思（東京都老人医療センター感染症科 部長）

研究協力者 八木澤守正（（財）日本抗生物質学術協議会）

佐竹幸子（群馬大学医学部保健学科）

生方公子（（財）微生物化学研究所）

青木 誠（国立病院東京医療センター総合診療科）

小田切繁樹（神奈川県立循環器呼吸器センター）

谷村 弘（和歌山県立医科大学外科）

市来寄潔（国立病院東京医療センター救命救急センター）

林 泉（癌研究会付属病院内科）

岩田 敏（国立霞ヶ浦病院小児科）

岡田 淳（NTT関東通信病院臨床検査科）

櫻井幸弘（NTT関東通信病院内視鏡センター）

佐藤絹子（NTT関東通信病院内視鏡センター）

岩澤篤郎（昭和大学藤が丘病院臨床病理科）

中村良子（昭和大学藤が丘病院臨床病理科）

阿部富彌（和歌山県立医科大学腎センター）

田仲紀陽（和歌山県立医科大学腎センター）

村田厚夫（杏林大学医学部救急医学教室）

米山 明（心身障害児総合医療療育センター小児科）

村山恵子（心身障害児総合医療療育センター小児科）

中谷勝利（心身障害児総合医療療育センター小児科）

渥美 聡（心身障害児総合医療療育センター小児科）

安達桂子（東京都老人医療センター）

中山秀己（東京都老人医療センター）

仲丸めぐみ（東京都老人医療センター）

中尾由加里（東京都老人医療センター）

目 次

総括研究報告書	1
分担研究報告書	
抗菌薬使用の現状の調査及び医療機関内の科別の現状とその対策 についての研究	11
強酸性電解水の殺菌力・殺菌機構、消毒剤としての特徴と位置づけ	21
強酸性電解水の使用対象別有効使用のための条件	31
全国の医療施設における強酸性電解水の使用状況と評価	35
新生児室におけるMRSA院内感染対策について	43
医療機関内における薬剤耐性菌対策推進のための研究	47
重症心身障害児施設での施設内感染とその対策	57
高齢者施設における薬剤耐性菌対策の推進のための研究	66

総括研究報告書

我が国における施設内感染等のあり方に関する研究

主任研究者 堀田国元 国立感染症研究所生物活性物質部室長

医療施設等における薬剤耐性菌対策推進のため、1) 抗菌薬使用の現状調査および医療機関内の科別の感染症の現状とその対策に関する研究（分担研究者 砂川慶介）、2) 医療機関（分担研究者 堀田国元/島崎修次）、障害児施設（分担研究者 児玉和夫）、老人養護施設（分担研究者 稲松孝思）における薬剤耐性菌対策としての機能水（強酸性電解水）の有効利用のための基礎研究やアンケート調査、および各施設における実効性について検証した。

抗菌薬の使用に関しては、経口剤ではβ-ラクタム薬が約5割を占めたが、第一・第二世代のセフェムが減少し、第三世代のセフェムが増加した。また、ニューキノロンの使用も多く、マクロライドも新作用のゆえに増加している。注射剤ではセフェムは減少傾向にあり、MRSA出現の原因とされている第三世代セフェムが顕著に減少している。カルバペネムはセフェムの5%程度であり、アミノ配糖体やバンコマイシンの使用量は変化がなかった。

耐性菌に関しては、何れの科でもMRSA感染が依然として多いが、バンコマイシンやアルベカシンに対する耐性菌の分離率は増加していない。この他、*P. aeruginosa*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* が主な問題となっている。セフェム系薬やマクロライド系薬に対しては耐性化が急速に進んでおり、免疫機能低下症例が増加しつつあるので、院内感染防止対策などに十分留意する必要がある。

強酸性電解水は多剤耐性のMRSAや腸球菌に対して著効を示し、殺菌要因として次亜塩素酸の他にOHラジカルや過酸化水素を含むことがわかった。また、常用消毒薬と比べ、使用濃度（＝製造濃度）が低く、人にも環境にも安全性が高いこと、そして不安定性と有機物に弱いことを使用現場で生成し、新鮮な内に大量に使用（洗浄）することにより克服し消毒の実効をあげるということが特徴として明らかになった。使用方法に関して、環境清掃、内視鏡および人工透析機の洗浄消毒のためのキーポイントをまとめた。実効性の評価に関しては、各種施設におけるMRSAなどの除菌効果をモニターし、評価した。一方、アンケート調査（回答数245）の結果、強酸性電解水は50%以上の施設で使用されており、その用途は多様で、効果を肯定的に評価する回答が50%を超えた。殺菌力よりも、手荒れしないこと、人や環境に対する高い安全性、及び低ランニングコストが評価点として、金属が錆びることと長期保存ができないことが不満点として指摘された。他方、基本性状や的確な使用方法を知らぬままに扱われていることが多く、使用ガイドライン等を求めるコメントが寄せられた。電解水に対して懐疑的なあるいは否定的なコメントも寄せられた。

分担研究者

砂川慶介 北里大学医学部感染症学講座 教授
稲松孝思 東京都老人医療センター感染症科 部長
島崎修次 杏林大学医学部救急医学教室 教授
児玉和夫 心身障害児総合医療療育センター
むらさき愛育園 園長

A. 研究目的

平成10年10月に公布（11年4月から施行）された感染症新法（「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」）において、MRSA、PRSP（ペニシリン耐性 *S. pneumoniae*）、VRE（バンコマイシン耐性 *Enterococcus*）、薬剤耐性 *P. aeruginosa*による感染症が第四類感染症として位置づけられたことに見られるように、抗菌薬への依存度が高い我が国の感染症対策において薬剤耐性菌は大きな問題となってきた。最近では、免疫能が低下した患者等や多剤耐性化し難治化した耐性菌が増加しつつあり、消毒薬耐性MRSAや使用者・被使用者・環境に対する安全性などの問題が顕在化している。また、「撲滅から共存へ」という時代の流れがある。従って、抗菌薬の使用状況や耐性菌の発生状況を把握するシステムや新しい衛生管理技術の構築・導入など、薬剤耐性菌の施設内感染防止対策の整備・改善は急務の課題である。

本研究事業では、各医療機関における抗菌薬使用の現状について調査、科別による感染症の現状とその対策についての研究を行う。また、低濃度で高い殺菌力を持ち、耐性菌が出現し難く人にも環境にもやさしいことが示された機能水（強酸性電解水）に関してその有効利用のための基礎的研究、アンケート調査、施設における実効性評価を進める。これらを通じて施設内耐性菌感染対策にとって重要なポイントや問題点などを把握し、それらに立脚した耐性菌対策指針の作成を目指す。

B. 研究方法

1. 新興・再興感染症現状調査

第38回米国抗菌薬・化学療法学会議（ICAAC）、第8回欧州微生物・感染症学会議（ECCMID）、第20

回国際化学療法学会（ICC）で発表された新興・再興感染症について調査した。

2. 我が国の抗菌薬の使用の実態調査

抗菌薬の品目別の売上高を抽出し、一日常用量と薬価から総使用量と対象患者数を推定することとして現状について調査した。

3. 科別による感染症の現状調査とその対策

総合内科、呼吸器内科、外科、救命センター、癌患者、高齢者、小児・新生児と科別ならびに宿主の状態別の感染症の現状について調査し、その対策について検討した。

4. 耐性菌の現状及び問題点

関連施設より収集した *S. aureus* 約500株、*S. pneumoniae* 約500株、*H. influenzae* 約400株を対象として以下の検討を行った。MRSAは感受性に加えて *mecA* 遺伝子の確認を行った。*S. pneumoniae* についても感受性を測定し、耐性遺伝子（ β -lactam系薬耐性に関与するPP1A、PBP2X、PBP2Bとマクロライド耐性に関与する *ermAM* と *mefE* 遺伝子の5種類）を検索した。インフルエンザ菌については、耐性に関与する一部の遺伝子を明らかにし、それに基づいてABPC感性菌とBLNARの識別を行った。

5. 強酸性電解水の殺菌力および殺菌要因

1) 殺菌力：強酸性電解水（pH2.6、酸化還元電位1.14V、有効塩素濃度50ppm）1mlに、平成10年中に臨床分離された多剤耐性のMRSA33株および腸球菌10株（ $2\sim 3 \times 10^6$ cfu）を短時間（10秒）懸濁した後、処理菌液（10 μ l）を普通寒天に滴下接種して培養し、コロニーの生育から殺菌力を調べた。

2) 殺菌要因：平成9年度の研究で強酸性電解水の主殺菌要因として次亜塩素酸を明らかにしたが、平成10年度は次亜塩素酸はどのような機構によって殺菌するかを解明するため、殺菌力を低下させる要因を試験した結果として浮かび上がったラジカル種の生成をESRにより解析した。

6. 常用消毒薬と強酸性電解水の比較

これまでに明らかになった強酸性電解水の性状を、文献調査などにより常用消毒薬の性状と比較し、強酸性電解水の特徴を明らかにした。

7. 医療施設等における強酸性電解水の有効使用のための研究・調査

平成9年度の研究結果などをもとに、環境消毒、内視鏡、人工透析などのための強酸性電解水の有効使用のポイントをまとめた。

8. 強酸性電解水の使用実態と評価に関するアンケート調査

強酸性電解水の有効使用にとって重要と思われる項目を中心に作成したアンケート用紙を全国の病院から無作為抽出した医療従事者（500名）に配布し、寄せられた回答を集計し、分析・評価した。

9. 医療施設等における強酸性電解水の実効性

救命救急センター、障害児センター、老人養護施設、新生児室において、平成9年度作成した基本的使用指針などに従って強酸性電解水を使用し、MRSAなどの出現などに対する強酸性電解水の実効性について評価・検討した。

C. 研究結果

1. 新興・再興感染症現状調査

八木澤報告（2-1）参照

細菌感染では昨年の報告に加えるべき新種の細菌は検索されなかったが、原虫に関してアメリカで魚類の大量死を引き起こし、ヒト（特に漁師）に病原性を有する *Pfiesteria piscicida* が確認されている。

2. 我が国の抗菌薬の使用の実態調査

八木澤報告（2-1）参照

1) 経口剤

第一世代、第二世代セフェムは全体的に使用量が減少の傾向が見られるが、第三世代セフェムは増加しており、世代交代が見られた。

ペニシリンはβ-ラクタマーゼ阻害剤を配合、結合させた薬剤の使用が増加している。

ペニシリン、セフェムのβ-ラクタム薬は経口剤使用の約半数を占め、経口薬の主流であった。

マクロライドは抗菌薬以外の作用が期待出来ることもあり1992年に比べ1997年は倍増している。

ニューキノロンの対象患者は約1200万人と推定された。

2) 注射剤

セフェムはやや減少の傾向にあるが、第一・二世世代の使用は変わらず、第三世代の使用は減少、第四世代は増加していた。セフェムの対象患者は推定447万人であり、第一・二世世代が58%であり、治療の主役の座を占めている。

ペニシリンは減少の傾向にあり、カルバペネム系はセフェムの約5%程度であった。

アミノ配糖体はあまり増減が無く、対象推定患者数は約70万人であった。

バンコマイシンは推定患者数約10万人であった。

3. 全国の *S. pneumoniae* の分離菌の状況

佐竹報告（2-1）参照

PCG感受性に関しては、1992～1995年の調査において感受性率が55.2%から42.0%と低下傾向が見られた。2μg/ml以上の耐性菌率は1.6%から4%台へ増加傾向が見られた。

CTX感受性に関しては、97.4～100%の高い感受性率が維持されていた。

4. 耐性菌の現状及び問題点

生方報告（2-1）参照

1) *S. aureus*

臨床検査材料から分離されるMRSAの割合は施設間差はあるが、依然として減少していない。バンコマイシン(VCM)耐性MRSAと思われる菌株は見当たらなかった。

2) *S. pneumoniae*

2-a. β-lactam系薬耐性

分離菌の約半数が、軽度耐性(PISP)から明らか

な耐性 (PRSP) であった。耐性菌が検出された小児の前投与薬を調べると、多くの症例に対し経口セフェム系薬、あるいはマクロライド系薬が用いられていた。

髄膜炎例では従来第1選択薬として使用されていた注射用のセフェム系薬 (主にセフォタキシム) 無効例が激増している。

また、従来に比して一段と耐性レベルの上昇したPRSPが全国レベル (九州、長野、東京、茨城) で散見されはじめています。

2-b. マクロライド系薬耐性

セフェム系薬に次いで使用量の多いマクロライド系薬でも急速に耐性化が進んでいることが認められた。

極的に菌体外へ排出する機構 (efflux pump; 遺伝子は) の2つがある。

*ermAM*遺伝子 (不活化酵素メチラーゼをコード) による耐性と *mefE* (排出機構遺伝子) による耐性があり、前者を持つものは現在市販されている14、15、16員環マクロライド系薬とリンコサミド系すべてに耐性であった。*mefE*遺伝子による耐性は14と15員環マクロライド系薬には軽度耐性であるが、16員環マクロライド系薬には感性であった。PRSPでは *mefE*遺伝子を保持する株が有意に多く、多剤耐性化傾向が一段と明らかになってきている。

2-c. ニューキノロン系薬耐性

本系統の薬剤に対する耐性菌は1~2%前後と少なかった。

3) *H. influenzae*

3-a. β -lactam系薬耐性

近年アンピシリン軽度耐性菌 (BLNAR) が確実に増加し、30%近い比率となってきた。BLNARはペニシリン系と第一世代に属するセフェム系薬に耐性で、第三世代に属するセフェム系薬には感性菌に比べると抗菌力ははるかに劣るが、一部のセフェム系薬剤には感受性を保持していた。この耐性機構には、PRSPと同じように細胞壁を合成するペニシリン結合蛋白 (PBP) のPBP3AとPBP3Bに対する

薬剤親和性の低下と、PBP4に対する親和性の低下が関与しており、それらの遺伝子上に変異が認められた。

3-b. ニューキノロン系耐性

この系統の薬剤に対する明らかな耐性は、今のところほとんど認められていない。

5. 科別による感染症の現状調査とその対策

5-1. インフルエンザ流行と総合診療科入院患者特性: 青木報告 (2-1) 参照

1999年は1997年に比べて、発熱+呼吸器症状、意識障害の患者の増加が顕著であった。その疾患内容をみると、青年期までは上気道炎~気管支炎が、壮年期以降は肺炎の比率が高くなる傾向にあった。老年期、高齢期患者では糖尿病、脳血管疾患、慢性肺疾患、担癌患者が多くなっている。

また、意識障害患者は、全例が救急外来よりの入院で、1999年は1997年に比べて老年期、高齢期の意識障害患者の中に肺炎が増加していることが顕著な特徴であった。

5-2. 呼吸器感受性疾患の原因菌の現状

小田切報告 (2-1) 参照

喀痰菌検索をした症例は697例 (入院及び外来) で合計2,801株であった。菌種の内訳は、球菌ではMRSA 505株、MSSA 298株、*S. pneumoniae* 171株、*M. catarrhalis* 35株で、桿菌では *P. aeruginosa* 1454株、*H. influenzae* 338株であった。

感染発症例をみると、MRSAは82例から反復して検出したが、RTI発症例は1例にとどまった。MSSAでは19例、*S. pneumoniae*は54例、*M. catarrhalis* 13例、*P. aeruginosa* 143例、*H. influenzae* 79例であった。

治療に難渋したのは *P. aeruginosa* 感染症であった。抗緑膿菌用 β -ラクタム薬とアミノ配糖体の併用が中心であったが、2薬にとどまらず、3薬併用や、全身投与と局所投与 (抗菌薬のネブライザー療法など) の併用も多用したが、臨床効果は決して満足できるものではなく、殊に細菌学的効果は極めて不良であった。

5-3. 呼吸器病棟の環境調査

砂川報告 (2-1) 参照

MRSAに関して保菌者は 医師2/21、看護婦3/26、患者13/35名で、付着者は医師1/21、看護婦4/26、患者2/35名であった。気管切開の患者からは全例MRSAが検出された。

環境調査ではTVリモコン、水道取っ手、ベンチレーターボタンなど手の触れる部位からの検出率が高かった。

5-4. 術後感染症の原因菌

谷村報告 (2-1) 参照

1) 抗菌薬使用状況

術後に使用する抗菌薬は1994年に比べて1998年ではオキサセフェムの使用が増加した。第3世代セフェムの使用は15%前後と横這い状態であった。

2) 術後感染症の発症状況

発症頻度は調査した5年間では21.8~26.7%と大きな変化はなかった。

術後感染の原因菌はグラム陽性菌42.2~51.5%、グラム陰性菌37.4~44.0%、真菌6.9~18.3%であったが、グラム陽性菌では腸球菌の増加傾向が見られ、グラム陰性菌では*P. aeruginosa* が年度に関係なく多かった。

術後呼吸器感染ではグラム陽性菌ではMRSAが増加していた。グラム陰性菌は*P. aeruginosa* が多く、*K. pneumoniae* が減少し、*Enterobacter*が増加傾向が見られた。

カテーテル感染症は原因菌として*S. epidermidis*、*Candida* が増加の傾向にあった。

5年間の監視培養において1734例中MRSAが検出されたのは11例で、うち2例に術後MRSA感染が見られた。

5-5. 救命センターにおける肺炎の原因菌

市来寄報告 (2-1) 参照

救命センターに搬送された65歳以上で肺炎を合併した患者90例 (外因性・内因性問わず) の経気管吸引を行い、120エピソードより126株の検出菌を確認した。

菌種としては *S. aureus* 21.4%、*S. pneumoniae* 18.3%、*P. aeruginosa* 16.6%、*K. pneumoniae* 15.9%、*H. influenzae* 8.7%などが多く認められた。

*S. aureus*のうち約60%がMRSAであり、*S. pneumoniae*のうち約50%がPRSPであった。

救命センターでの初期投与抗菌薬は、広域ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネムのいずれかが用いられることが多かった。

5-6. 癌関連の感染症

林報告 (2-1) 参照

MRSAと*Enterococcus*などグラム陽性球菌の増加傾向が見られた。病棟で用いた抗菌カーペットの有効性が証明されていることからMRSAは接触感染、飛沫感染と推定された。

*P. aeruginosa*は減少傾向にあった。*Serratia*は増加傾向にあり、多剤耐性の問題もあって今後注目すべき菌種である。

5-7. 高齢者施設における耐性菌出現状況と抗菌薬使用状況

稲松報告 (2-1) 参照参照

1) MRSA検出状況と感染発症状況

東京都老人医療センターにおける調査では常時MRSAの保菌者が認められ、検体としては呼吸器系が多かった。呼吸器科感染症の多発する冬季に多い傾向が見られた。保菌者の半数以上は入院時すでに保菌しており、入院の既往のある例であった。

敗血症例は中心静脈カテーテル留置例が最も多く、次いで尿路留置カテーテル、術後ドレーン挿入例など体内異物挿入例が多かった。

2) カルバペネム耐性*Serratia*

カルバペネム耐性*Serratia*の流行が認められたが、病棟尿器取り扱い手順の変更や、有効薬剤 (ASTM、AMK) による除菌で終息した。

3) アゾール耐性カンジダ

1973~1998年に血液培養で検出された酵母様真菌155株について抗真菌薬に対するMICを測定したところ、明らかな耐性傾向は認められなかった。

5-8. 小児および新生児領域における感染症の現状とその対策

岩田報告(2-1)参照

1) 小児感染症原因菌の薬剤耐性化

小児由来 *S. pneumoniae* では、ペニシリン低感受性株および耐性株 (MIC >2 μg/ml) の分離頻度が増加した。

小児由来 *H. influenzae* では、ABPC耐性株 (MIC >4 μg/ml) の比率は11.6~13.8%であった。

小児由来 *Enterobacter* の各種薬剤に感性を示す割合は、CAZ ; MIC ≤8 μg/ml 24.8%、LMOX ; MIC ≤8 μg/ml 83.5%、IPM ; MIC ≤4 μg/ml 99.6%、GM ; MIC ≤4 μg/ml 100%、AMK ; MIC ≤16 μg/ml 100%であった。

6. 強酸性電解水の殺菌力および殺菌要因

堀田報告(1-2)参照

平成10年中に臨床分離された多剤耐性のMRSA33株および腸球菌10株に対し強酸性電解水は短時間(2~3 x 10⁶ c. f. u. を10秒)処理することにより完全に死滅させた。

一方、強酸性電解水に少量の有機物やラジカル消去剤として知られる物質(チオ硫酸ソーダやエタノール)を添加すると殺菌活性などが顕著に低下した。このことから、殺菌にラジカルが関与することが推定されたので、ESRを用いてラジカル解析を行ったところ、OHラジカルを検出した。さらに、強酸性電解水に2価鉄を添加するとOHラジカルのピークが増大したことから、Fenton反応によって過酸化水素からOHラジカルが生成したことが推定された。

次亜塩素酸ナトリウム液においても同様にOHラジカルの生成を検出した。

7. 常用消毒薬と強酸性電解水の比較

堀田報告(1-2)参照

強酸性電解水は低濃度高活性次亜塩素酸液ということができ、常用消毒薬の中では次亜塩素酸ナトリウムを希釈酸性化したものとほぼ同じ性状を示す。しかし、アルカリ性で使用する次亜塩素酸

ナトリウム液とはかなり異なる性状を示すことは平成9年度の調査研究ですでに明らかにした。今エントは他の常用消毒薬とも比較した結果、強酸性電解水の特徴的なこととして以下のようなことが明らかになった。

常用消毒薬と比べたとき、使用濃度が低く、大量に使用(洗浄)して消毒の実効をあげること、人にも環境にも安全性が高いことなどが特徴として明らかになった。一方、常用消毒薬に求められている条件に照らすと、長期保存ができず(安定性が低い)、有機物に弱いことも特徴的であることが浮かび上がった。

8. 医療施設等における強酸性電解水の有効使用のためのキーポイントと実際

岩澤・中村、岡田・櫻井、阿部・田仲 報告(2-2)参照

平成9年度の研究結果などをもとに、環境消毒、内視鏡、人工透析などのための強酸性電解水の有効使用のポイントをまとめた。

環境清掃に関しては、平成9年度に基本的使用ガイドラインをまとめたが、平成10年度は室内、シンク、床それぞれについてキーポイントを踏まえた強酸性電解水の使用法を示した。室内や床の清掃に関しては、汚れの少ないところから多いところへ向かって一方向に拭いていくこと、また、シンクについては散布用のボトルを用意し、蛇口、シンクに回し掛け、蛇口をひねるように拭くことなどをポイントとして示した。

内視鏡の洗浄消毒に関しては、①スコープの汚れを十分落としてから使用する。また、強酸性電解水がチャンネル内に残存しないようにする。②金属部分の腐食などを避けるために、最小限の量で、短時間で行うようにする。③生成した強酸性電解水は、pH(pHメーター)、有効塩素濃度(粉末の塩素試薬)、酸化還元電位(ヨウ化カリウム澱粉試験紙)を確認して使用する。

人工透析機の洗浄消毒に関しては、今日の透析療法(重炭酸透析療法)では、透析液の清浄化(透析機器全般の消毒)と透析機器に沈着する炭

酸カルシウム・マグネシウム塩の溶解洗浄の2点が研究課題である。透析機器システム全体（RO水→透析液供給装置→患者監視装置→廃棄）の消毒にあたっては、①使用薬品が患者やスタッフに安全であること、②機器に腐食・損傷を起こさないこと、③短時間で消毒が可能なこと、④汚水処理環境に影響が少ないことなどが必要条件である。強酸性電解水はこれらの条件を満たしており、消毒効果は高く、全システム中の細菌及びエンドトキシン濃度の検査において他の消毒方法以上の成績を得ている。また、機器の腐食、特に金属腐食は一般に示されている腐食限度以下であり、さらに経済性の面より見ても事後洗浄に使用する水の使用量が軽減され、汚水処理槽に対する影響が大変軽微である。一方、重碳酸透析療法の一つの欠点である透析機器への炭酸塩の沈殿に対する対策は、従来、酢酸や塩酸を使用していたが、強酸性電解水の低pHを応用して消毒と同時に沈殿溶解を行ったところ、従来の酸洗浄をほとんど必要としなくなった。

9. 全国の医療施設における強酸性電解水の使用実態と評価

堀田報告（1-3）参照

強酸性電解水の普及と使用状況および使用者の評価について解析するため、全国から無作為選出した医療従事者 500人を対象にアンケート調査を行った結果、245の回答が寄せられた。その内、使用中(120)または使用経験あり(14)の回答（うち院内感染対策委員は58）について集計した。使用目的は多様で、多い使用例（回答数60～85）は手指、褥創、創部の洗浄消毒、環境清拭、器具の洗浄消毒であった。いずれも50～60%が効果を肯定的に評価し、15～20%が否定的であった。肯定的評価の最も高かった(75%)のは内視鏡の洗浄消毒（回答数40）で、低かった（16%）のは透析回路の洗浄消毒（回答数19）であった。この他、うがい、患者の清拭、熱傷やアトピー性皮膚炎の処置にも使用されていたが、賛否が分かれる傾向が認められた。

強酸性電解水が支持された理由は、殺菌力よりも低毒性、手荒れがしない、環境にやさしいおよびランニングコストが安いということであった。不満な点としては、金属が錆びることと長期保存ができないことが多くあげられた。全体評価として使用対象、使用手順、場合を考慮して使用すれば有効との回答が85%以上に達した。一方、強酸性電解水の基本的性状、殺菌要因、使用上の基本的注意を把握せずに使用しているケースが多く認められ、効果の公的な検証や使用ガイドラインを要望する声も認められた。さらに、有効性に否定的なあるいは疑問を呈するコメントが全体として10～20%寄せられた。

10. 医療施設等における強酸性電解水の実効性

1) 救急センター（杏林大学高度救命救急センター）

島崎修次報告（1-4）参照

ガス壊疽（フルニエ症候群）の術後の創部の洗浄・デブリドマンに使用し、肉芽形成など順調な回復経過を観察した。

2) 障害児施設（心身障害児総合医療療育センター）

児玉報告（1-5）参照

床付着菌に対して他の消毒剤と同様の成績を示した。

3) 高齢者施設（東京都老人医療センター）

稲松報告（1-6）参照

MRSAを保菌しやすい寝たきり患者の口腔ケアにおいて、含嗽できる患者では15/17例、含嗽できない患者では5/14例でMRSAを検出せず、両者に差を認めた。

4) 新生児室（国立病院東京医療センター）：

砂川報告（2-2）参照

MRSAが検出されていた床、浴室入口の粘着マット、空調排気口を約40日間強酸性電解水で清掃することにより何れの個所でもMRSAが検出されなくなった。

D. 考察

1. 抗菌薬使用の現状調査及び医療機関内の科別の感染の現状とその対策：

1) 新興感染症に関しては、米国およびヨーロッパの学会発表の調査の結果、米国の大西洋岸で問題化している原虫 *Pfiesteria piscicida* によるヒト神経障害だけであった。

調査を通じて重要性を増しつつある感染症は、Zoonoses（動物原性感染症）および Food-borne diseases である。経験の少ない病原体に対する対応として、抗菌薬の選択と使用は、治療成績の上からも耐性菌出という点からも注意を要する。

2) 抗菌薬の使用状況については、適正使用の啓発が功を奏し、セフェムを始めとするβ-ラクタム薬などの使用状況はかなり合理的になりつつあると言える。しかし、マクロライドは抗菌以外の新作用により高齢者などで使用が増大している。免疫機能低下患者や耐性菌の増加の報告が見られつつある現在、更に抗菌薬の適正使用に注意を払っていく必要がある。

これに関連して、我が国において抗菌薬の使用状況を把握するシステムがなくなっている現在

（以前は抗生物質の全ロット国家検定があったため把握できた）、本研究事業における抗菌薬使用の現状調査は重要性がたいへん高いと考えられる。

3) 科別の耐性菌分離状況に関しては、いずれの科においても依然としてMRSAの分離が多いこと、その他では緑膿菌、PRSP、*H. influenzae* がいくつかの科に共通して問題となっている。

MRSAは各科別の検討でも相変わらず重要な菌種であるが、保菌例が多く、発症例に増加の傾向は認められていない。また、Vancomycin (VCM) 耐性MRSAやArbekacin (ABK) 耐性MRSAの分離率も増加しておらず、治療にはVCM、ABKおよびTeicoplanin (TEIC) 3薬が有効である。MRSAの最大の問題点はcompromised hostにおける院内感染であり、その防止のために各医療施設では院内感染防止委員会を設置し、職員の啓発を行い、手洗いの励行、ガウンテクニックなどを行っているが、新生児や救

命・救急センターでの免疫機能の低下した宿主の増加が考えられる現在、MRSAの動向に注意を払っていく必要がある。

MRSAとともに難治感染の原因となる *P. aeruginosa* は、VCMによるMRSA治療の菌交代としての分離も多い。*P. aeruginosa* が難治化する理由は、①抗緑膿菌薬の抗菌力の不十分さ、②本菌の易耐性化、③感染が成立する特徴的背景に集約され、これらが相俟って難治となる。呼吸器科では治療に際して、気道のクリーニングを基本にウガイ・十分な睡眠・十分な栄養摂取などの生活指導もあわせて行っているが、満足すべき効果は得られておらずMICの飛躍的に向上した抗菌薬の開発、肺移植しか手段がないと考えられる。現状では併用療法が行われているが、治療に限界があり、有効な薬剤が少ない現在十分な院内感染対策が望まれる。

S. pneumoniae と *H. influenzae* は、MRSAと異なり、基礎疾患の無い小児や高齢者の感染症、急性化膿性髄膜炎の原因菌であることから慎重に経過をみる必要がある。

S. pneumoniae は米国において疾病率、死亡率共に高い病原菌である（1年間に髄膜炎3千症例、菌血症5万症例、肺炎50万症例、中耳炎7百万症例が推定されている）。現在のところ我が国では小児科領域に於いて難治性の髄膜炎や中耳炎の原因菌となりうるPRSP対策が深刻な問題となっている程度で、他科領域では難治感染の問題は提起されていないが今後慎重に経緯を観察していく必要がある。

適切な経験的薬学療法を実施するためには、*S. pneumoniae*の抗菌薬耐性に関する地域的および全国的傾向を定期的に刊行することは有効であると考えられる。また、抗生物質の適正使用を促進するために *S. pneumoniae* 感染症が疑われる際の合理的な治療ガイドラインを作り、普及させることも必要であろう。

*H. influenzae*もBLNAR株の増加傾向が認められており、今後注目していく必要がある。

4) その他、科別に以下のようなことが指摘される。

総合内科では80才以上の高齢期インフルエンザ患者の増加が注目される。老年期と高齢期の患者で救急外来経由で入院する比率が高く、肺炎、呼吸器障害、意識障害などの症状を呈することから、今後糖尿病、脳血管疾患、慢性肺疾患、担癌などの基礎疾患患者に対する対応策の作成が望まれる。

外科領域では、術後感染症発症阻止薬の変更にもかかわらず、術後感染症発症頻度に大きな変化はなかった。*Enterococcus*の増加に注目していく必要があり、*P. aeruginosa*は相変わらず分離頻度が高いので早急な対策が必要と考えられる。

救命センターで問題とされる菌種は*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae*などである。

2. 強酸性電解水

1) 強酸性電解水は多剤耐性のMRSAや腸球菌（平成10年に臨床分離）に対して著効を示し、改めて医療施設等における感染防止対策に有効なポテンシャルを持つことが明らかになった。また、殺菌要因として、平成9年度に確認した次亜塩素酸の他にOHラジカルや過酸化水素の存在がわかった。OHラジカルの生成は次亜塩素酸ナトリウムにおいても確認できた。興味深いことに、強酸性電解水で確認された化学種は、生体において防御機構を担う一つである好中球がもっている殺菌機構に関与する化学種と同じである。すなわち、過酸化水素や次亜塩素酸からOHラジカルが生成し、それが脂肪や蛋白、核酸などに作用して損傷を与えることにより殺菌が起きるとされている。強酸性電解水の場合も同様な機構で殺菌することが推定される。

2) 強酸性電解水は、基本的に低濃度高活性次亜塩素酸溶液ということが出来るが、常用消毒薬と比べたときに以下のようなことが特徴としてあげることができた。すなわち、使用濃度が低く、人にも環境にも安全性が高いこと、そして不安定性と有機物に弱いことを使用現場で生成し、新鮮な内に大量に使用（洗浄）することによって克服し消毒の実効をあげるということが特徴として明らか

になった。アンケート調査において、強酸性電解水が評価された点は、殺菌力よりも、手荒れしないこと、人や環境に対する高い安全性であること、であったのは平常の消毒のあり方を暗示している。

3) 強酸性電解水の使用方法に関しては、アンケート回答者の50%以上が使用経験を持っているにもかかわらず、強酸性電解水の基本性状をしらないまま、かつ的確な使用方法を知らないままに、厚生省認可の手指や内視鏡の洗浄消毒以外にも褥創や創部の洗浄除菌など多様な用途に使われているという実状が浮かび上がった。また、本研究事業においても、環境清拭などによる医療施設（新生児室、救命救急センター、障害児センター）におけるMRSAなどの除菌効果や、高齢者の口腔ケア（高齢者施設）やガス壊疽手術後の創部の洗浄・デブリドマン（救命救急センター）における除菌効果などについても評価された。

これらのことを通じていえることは、強酸性電解水の実効性を上げるためには使用ガイドライン等を整備・改善していくことが重要なことである。その意味において、今年度の調査・研究によってまとめた環境清掃、内視鏡および人工透析機の洗浄消毒のための有効な使用法は、今後の有効利用の基礎になるものと思われる。

また、当然のことながら、厚生省がまだ認可していない用途に関しては、インフォームドコンセントの上での使用など慎重な使用が必須である。

強酸性電解水の実効性を上げていく上でもう一つの重要なポイントは製造機器の信頼性である。薬事認可を得ている機器に関してはそれなりの信頼性を持つということが出来るが、原水として使用する水の性状によって製造される強酸性電解水の性状も変わるので、殺菌力に関連するパラメーターとして有効塩素濃度やpHをきちんとモニターしていくことが重要である。

また、使用対象の有機物の多さに反比例して強酸性電解水は殺菌力を発揮するので、殺菌力と有機物の汚れとの相関関係を数量化していくことも今後の課題として重要である。

E. 結論

1. 抗菌薬使用の現状調査及び医療機関内の科別の感染の現状とその対策：

- 1) 抗菌薬の使用は、 β -ラクタム薬（特にセフェム）とニューキノロンが多く、マクロライドの増加が目立つ。また、バンコマイシンの使用は10万人規模と推定された。多様な耐性菌の報告がある現在、抗菌薬の使用量（適正使用）を的確に調査・把握していくことが必要である。
- 2) 科別の分離菌は、いずれの科でもMRSAの分離が依然多いが、保菌状態が多く、バンコマイシンやアルベカシンに対する耐性化は進んでいない。一方、多剤耐性の緑膿菌、肺炎球菌（PRSP）、インフルエンザ菌、セラチアなどの薬剤耐性化に注意すべきである。
- 3) 医療における抗菌薬への依存性の高いこと、免疫機能低下宿主や海外からの移入が増加すると考えられることから、耐性菌対策は今後も重要であり、抗生物質使用現状の的確な把握システムの構築、早期診断の確立や抗菌薬適正使用が望まれる。

2. 強酸性電解水：

- 1) 耐性菌に対する殺菌力：平成10年に臨床分離されたMRSAと腸球菌に著効を示した。
- 2) 殺菌要因：次亜塩素酸（前年度解明）に加えてOHラジカルの生成を認めた。
- 3) 常用消毒薬と比較したときの特徴：製造濃度が使用濃度（低濃度）なので希釈せずに使用でき、突発事故や環境危害は起きにくく、ランニングコストが安いこともあって大量に使用（洗浄）しながら消毒するということが特徴付けられた。
- 4) 使用実態と評価：全国から無作為抽出した500名の医療従事者を対象としてアンケート調査により、①回答者（245名）の55%が使用経験をもち、②用途は多様で、厚生省認可の手指や内視鏡の洗浄消毒の他に褥創や創部の洗浄除菌に有効に使用されており、③殺菌力よりも、手荒れが少ない、人にも環境にも安全性が高い、ランニングコストが安いことが評価点として、金属が錆びる、長期保

存できない、有機物に弱いことが不満点として指摘され、④全体として使用対象と使用方法が的確であれば有効、ということが浮かび上がった。

- 5) 使用対象別の使用方法：これまでの研究と使用経験により、環境清掃（床など）、内視鏡および人工透析機の洗浄消毒（除菌）法を提示した。
- 6) 各種施設における強酸性電解水の実効性を高めるためには、欠点も含めて強酸性電解水の正しい知識と使用対象に応じた有効使用法を普及することが急務である。

F. 研究報告

1. 平成10年度厚生省科学研究費補助金（新興・再興研究事業）「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」分担研究報告書

- 1) 砂川慶介：抗菌薬使用の現状の調査及び医療機関内科別の現状とその対策についての研究。
- 2) 堀田国元：医療機関における薬剤耐性菌対策推進のための研究－強酸性電解水の殺菌力・殺菌機構、常用消毒剤との比較。
- 3) 堀田国元：医療機関における薬剤耐性菌対策推進のための研究－全国の医療施設における強酸性電解水の使用状況と評価。
- 4) 島崎修次：医療機関における薬剤耐性菌対策推進のための研究。
- 5) 稲松孝思：高齢者施設における薬剤耐性菌対策推進のための研究－高齢者施設におけるMRSA検出状況と病態。
- 6) 児玉和夫：障害児施設における薬剤耐性菌対策推進のための研究－重症心身障害児施設での施設内感染とその対策。

2. 平成10年度厚生省科学研究費補助金（新興・再興研究事業）「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」分担研究報告書：

- 1) 抗菌薬使用の現状及び医療機関内の科別の現状とその対策についての研究（砂川慶介編）。
- 2) 医療施設等における薬剤耐性菌対策推進に関する研究（堀田国元編）

厚生省科学研究補助金（新興・再興感染症研究費）
「我が国における施設内感染等のあり方に関する研究」

分担研究報告書

抗菌薬使用の現状の調査及び医療機関内の科別の現状とその対策についての研究

分担研究者 砂川慶介 北里大学医学部感染症学教授

この研究では世界の新興・再興感染症の現状、耐性菌の出現に関わり合いの深い抗菌薬使用の現状ならびに問題となる耐性菌について調査をするとともに、各医療機関での科別の感染症の現状とその対策についての研究を行い、病院での感染症対策の指針を作成する資料を作成することを目的とし、研究協力者の研究成果をまとめた。

新たに確認された微生物としては藻類の *Pfiesteria piscicida* の一種であったが、注目すべき疾患としては東欧で流行のジフテリア、人畜共通感染症、腸管感染症、結核、耐性菌、真菌があげられる。

我が国では諸外国に比べて抗菌薬の使用は多く、特にセフェム、ニューキノロンが多く使用されていた。

各科別の検討では、何れの科に於いてもMRSA感染が深刻な問題であり、この他に抗菌薬に抵抗性を示す *P. aeruginosa*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*Serratia* が問題となっていた。

また、科によってはインフルエンザの流行、結核、疥癬にも注意を払う必要がある。

免疫機能低下症例が増加しつつある現在、海外からの侵入を含めあらゆる感染症の可能性のあることを医療関係者は十分に認識する必要があるとの結論が得られた。

研究協力者

八木澤守正 (財)日本抗生物質学術協議会専務理事
佐竹幸子 群馬大学医学部保健学科助教授
生方公子 (財)微生物化学研究所
青木 誠 国立病院東京医療センター総合診療科
医長
小田切繁樹 神奈川県立循環器呼吸器センター
副院長
谷村 弘 和歌山県立医科大学外科教授
市来寄潔 国立病院東京医療センター救命救急
センター センター長
林 泉 癌研究会付属病院内科部長
稲松孝思 東京都老人医療センター感染科部長
岩田 敏 国立霞ヶ浦病院小児科医長

A. 研究目的

感染症の診断技術の進歩、海外との交流の活発化に伴い、我が国に於いても新興・再興感染症が注目されている。

再興感染症は抗菌薬やワクチンの発達で制圧が可能と考えられた微生物が抗菌薬の多用とともに耐性の獲得などの理由で抵抗性を増し、再び感染症の原因微生物として注目されている。

1998年10月には従来の「伝染病予防法」にかわる新しい「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」が公布され、MRSA、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP)、バンコマイシン耐性 *Enterococcus* (VRE)、薬剤耐性 *P. aeruginosa* による感染症も第4類の感染症として位置づけられるようになった。

この研究では世界の新興・再興感染症の現状、耐性菌に関わり合いの深い抗菌薬使用の現状ならびに問題となる耐性菌について調査するとともに、各医療機関での科別による感染症の現状とその対策についての研究を行い、病院での感染症対策の指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 新興・再興感染症現状調査

第38回米国抗菌薬・化学療法学会議 (ICAAC)、第8回欧州微生物・感染症学会議 (ECCMID)、第20回国際化学療法学会 (ICC) で発表された感染症について新興・再興感染症の現状及び背景について調査を実施する。

2. 我が国の抗菌薬の使用の実態調査

抗菌薬の品目別の売上高を抽出し、一日常用量と薬価から総使用量と対象患者数を推定することとして現状について調査を行う。

3. 全国の *S. pneumoniae* の分離状況

今年度は厚生省委託事業「抗生物質感受性状況調査報告」(1992～1995年度)より *S. pneumoniae* の分離率、抗菌薬感受性率及び耐性率を調査し、染症対策の問題点を考察する。

4. 耐性菌の現状及び問題点

関連施設より収集した黄色ブドウ菌約500株、*S. pneumoniae*約500株、インフルエンザ菌約400株を対象とし、これらの菌種については、MRSAは感受性のみならず、*mecA*遺伝子キットを用いて耐性遺伝子の確認を行った。*S. pneumoniae*についても感受性の測定と耐性遺伝子検索(β -lactam系薬耐性に関与するPP1A、PBP2X、PBP2Bとマクロライド耐性に関与する *ermAM*と *mefE*遺伝子の5種類)を行った。インフルエンザ菌については、耐性に関与する一部の遺伝子を明らかにし、それに基づいてABPC感性菌とBLNARの識別を行った。

5. 科別による感染症の現状調査とその対策

総合内科、呼吸器内科、外科、救命センター、癌患者、高齢者、小児・新生児と科別ならびに宿主の状態別の感染症の現状について調査し、その

対策について検討する。

5-1. インフルエンザ流行と総合診療科入院患者の特性

1997年1月1日～2月28日の間に総合診療科に入院した15才以上のインフルエンザ患者100名と1999年1月1日～2月28日の同様患者124名を対象とし、入院診療録要約から年齢、性別、入院経路、主訴、診断名、併存症、転帰を調査項目とし、両期間での違いの有無を検討した。

また、1999年1月1日～2月28日に入院した患者の名にインフルエンザ補体結合抗体をペア血清で測定した。

5-2. 呼吸器感染性疾患と原因菌の現状

1997年～1998年の2年間の神奈川県立循環器・呼吸器センターでの喀痰からの菌検索を行い、呼吸器疾患内訳と主要検出菌について調査する。

5-3. 呼吸器病棟における環境調査

MRSAは喀痰からの分離頻度が高いことから1999年2月北里大学病院呼吸器病棟で入院患者ならびに医療従事者の鼻腔のMRSA保菌状況と環境調査(261ヶ所)を実施した。

5-4. 術後感染症の原因菌

1994～1998年の5年間、和歌山県立医科大学外科に入院し、手術を行った患者を対象に、抗菌薬の使用状況、術野感染症、呼吸器感染症、TPNカテーテル感染症についての発生頻度と起因菌について検討する。また、術前監視培養でのMRSA検出率と術後感染症に及ぼす影響について検討する。

5-5. 救命センターにおける肺炎の原因菌

1998年4月1日から1998年12月31日の期間で、国立病院東京医療センターの救命センターに搬送された患者のうち、65歳以上で肺炎を合併した患者90例(外因性・内因性問わず)を対象に、全例経気管吸引を行って検出菌の検討を行った。

5-6. 癌関連の感染症

1997～1998年の癌研究会付属病院における臨床分離菌の推移と特徴について調査研究を実施した。

5-7. 高齢者施設における耐性菌出現状況と抗菌薬使用状況

東京都老人医療センターにおいて①MRSA検出状況と感染発症状況、②カルバペネム耐性 *Serratia* の院内感染の検討、③アズール耐性カンジダの出現状況を調査した。

5-8. 小児および新生児領域における感染症の現状とその対策

1) 小児感染症原因菌の薬剤耐性化

*S. pneumoniae*については国立霞ヶ浦病院において1992～1998年の7年間に分離された小児由来株のPCGに対する薬剤感受性の推移を、*H. influenzae*については同様に1997年及び1998年分離の小児由来株のABPCに対する薬剤感受性成績及びβ-ラクタマーゼ産生性に関して、*Enterobacter*については1997年及び1998年分離小児由来株のセフェム系薬及びアミノ配糖体系薬に対する薬剤感受性調査を実施した。

2) インフルエンザウイルス感染症

日本鋼管病院小児科に1998年1月から3月の間に入院した患者を対象に、ELISA法によるA型インフルエンザウイルスの迅速診断キット Directigen Flu AR (ベクトン・ディッキンソン社、米国)を用いて、咽頭拭い液(鼻咽頭吸引液も含む)からのA型インフルエンザウイルス抗原の検出を行い、血球凝集抑制試験(HI試験)による血清抗体価の測定、及びウイルス分離の成績と比較し、迅速診断法の有用性につき検討した。

3) B群レンサ球菌(GBS)感染症

関東及び静岡県的主要な公的医療機関30施設に対してアンケート調査を行い、1995年1月～1997年12月までの3年間における早発型GBS感染症(出生後1週間以内に発症したGBS感染症)の実態についての集計を行った。

C. 研究結果

研究報告者より経過の成績を収集し、その報告書を添付する。

1. 新興・再興感染症現状調査

(八木澤報告(1)参照)

細菌感染では昨年の報告に加えるべき新種の細菌は検索されなかった。

胃潰瘍の原因として注目されている *Helicobacter pylori*、冠動脈病変との関わりが注目されている *Chlamydia pneumoniae*は疫学的検討の段階から予防、治療の段階に進んでおり、有効な抗菌薬の探索・評価が世界的規模で進められている。

既存の細菌による新たな疾患として腸管出血性大腸菌0157が先進国で問題化している。*Streptococcus pyogenes*による劇症レンサ球菌感染症は問題が沈静化の傾向にある。

注目すべき感染症としては症例数の多さから旧東欧地域でのジフテリアの流行が取り上げられる。我が国の新しい法律で第2類に分類されており、今後慎重な対策が望まれる。

この他に結核、家畜やペットを介する感染症にも注目していく必要がある。

真菌ではAIDSをはじめとする免疫機能低下例に合併するものが多く、カンジダを始めとする酵母様真菌、アスペルギルス、カリニなどが検出されている。今後アムホテリシンBに代わる安全性の高い薬剤の開発ならびに診断法の確立が望まれる。

ウィルスでは昨年度は12種の新たなヒト病原体がリストアップされたが、本年度は新たな病原体は検出されなかった。腫瘍ウイルスと出血熱を惹起するウイルスが注目されており、学会で取り上げられている。

新型インフルエンザウイルスに関しては未だ解明が進んでいないが、世界規模の伝播が予想されており、現在開発中のノイラミニターゼ阻害剤の早期承認が期待されている。

原虫ではアメリカで新たに藻類に属し、魚類の大量死を引き起こし、ヒト(特に漁師)に病原性を有する *Pfiesteria piscicida*が確認されている。

昨年リストアップされた *Cyclospora cayentanensis*も飲料水を介しての集団下痢の原因微生物として注目されている。

その他マラリア、トキソプラズマなど診断方法や治療薬の研究が望まれている。

2. 我が国の抗菌薬の使用の実態調査

(八木澤報告(2)参照)

1) 経口剤

第一世代、第二世代セフェムは全体的に使用量が減少の傾向が見られるが、第三世代セフェムは増加しており、世代交代が見られた。

ペニシリンはβ-ラクタマーゼ阻害剤を配合、結合させた薬剤の使用が増加している。

ペニシリン、セフェムのβ-ラクタム薬は経口剤使用の約半数を占めており経口薬の主流であった。

マクロライドは抗菌薬以外の作用が期待出来ることもあり1992年に比べ1997年は倍増している。

ニューキノロンの対象患者は約1200万人と推定された。

2) 注射剤

セフェムはやや減少の傾向にあるが、第一・二世世代の使用は変わらず、第三世代の使用は減少、第四世代は増加していた。セフェムの対象患者は推定447万人であり、第一・二世世代が58%であり、治療の主役の座を占めている。

ペニシリンは減少の傾向にあり、カルバペネム系はセフェムの約5%程度であった。

アミノ配糖体はあまり増減が無く、対象推定患者数は約70万人であった。

バンコマイシン推定患者数は約10万人であった。

3. 全国の*S. pneumoniae*の分離菌の状況

(佐竹報告(3)参照)

1) ディスク拡散法による*S. pneumoniae*のスクリーニング

1992年度における感受性結果を見ると、391株中少なくとも55.2%がPCG感受性であったが、1993、1994、1995年度のPCG感受性率はそれぞれ53.8%、50.9%、42.0%と年度毎に感受性率が低下していた。

2) 微量液体希釈法による*S. pneumoniae*のPCG感受性

PCGのMICが0.06 μg/ml以下をS、0.12~1 μg/mlをI、2 μg/ml以上をRとし、1992~1995年における年度別調査をみると、感受性を示すSの率はそれぞれ73.9%、71.2%、58.9%、55.4%と年度毎に減

少していた。一方、中間MICを示すIの率は24.4%、26.5%、36.2%、40.3%と年度毎に増加し、Rを示す耐性率は1.6%、2.3%、4.9%、4.2%と増加傾向を示した。

3) 微量液体希釈法による*S. pneumoniae*のCTX感受性

NCCLSでは、PCGにRまたはIを示す結果が得られた場合はCTX、CTXおよびMEPMのMICを測定するように勧告している。微量液体希釈法による*S. pneumoniae*のCTXの結果を1992~1995年まで年度別に見ると、感受性率は97.4%、99.3%、100%、100%で高い感受性率を維持していた。

4) *S. pneumoniae*の分離率

喀痰、耳漏、血液、髄液から分離された*S. pneumoniae*の分離率を調査した。

1992年度より年2回(7月と1月)ずつ、1995年度まで合計8回の調査によると、喀痰から分離された*S. pneumoniae*の分離率は2.8%~4.6%、耳漏からの*S. pneumoniae*の分離率は2.6~9.0%で、7月より1月に分離率が高い季節変動が見られた。

血液および髄液からの分離率は4年間の合計でそれぞれ1.2%、4.7%となり、分離される*S. pneumoniae*の株数が少ないために、年度変化や季節変動は観察出来なかった。

4. 耐性菌の現状及び問題点(生方報告(4)参照)

1) *S. aureus*

臨床検査材料から分離されるMRSAの割合は施設間差はあるが、依然として減少はしていない。

近年、我が国でバンコマイシン(VCM)耐性MRSAが検出されたと報告されているが、収集された中には該当すると思われる菌株は見当たらなかった。報告されている耐性菌のMICが感性菌のそれに比して試験管で1~2管低下している程度(VCMに4~8 μg/ml)であることなどから、現状において深刻な臨床的問題になるとは考えがたい成績であった。しかし、将来耐性度が一段と上昇するようなことがあれば、免疫機能の低下している入院症例においては問題になることも有り得よう。

2) *S. pneumoniae*

2-a. β -lactam系薬耐性

現在臨床的にPRSPは注目されており、特に小児科領域においては深刻な問題となりつつある。この菌はペニシリン系のみならず、臨床で使用頻度の高いセフェム系薬の一部に対して耐性度の高い点が特徴である。

今回の調査では、検出された菌の約半数が軽度耐性(PISP)から明らかな耐性(PRSP)であったことであり、耐性菌が検出された小児の前投与薬を調べると、多くの症例に対し経口セフェム系薬、あるいはマクロライド系薬が用いられていた。

髄膜炎例では従来第1選択薬として使用されていた注射用のセフェム系薬(主にセフトキシム)では無効例の激増している点が注目される。

従来のPRSPに比して一段と耐性レベルの上昇した*S. pneumoniae*が全国レベル(九州、長野、東京、茨城)で散見されはじめている点は注目すべきである。これらの耐性菌の特徴は、注射薬の中の代表的なセフトキシムに2-8 μ g/mlのMIC、経口セフェム系薬には8-32 μ g/mlと高度耐性である。目下の分離率は1%程度であるが、このようなPRSPの動向については監視が必要である。その他に、カルバペネム系薬にも軽度耐性化しつつある点が注目され、遺伝子変異がさらに進んでいることが明らかになった。

高度耐性菌のPBP遺伝子と菌の血清型を調べると、血清型は19型や23型であり、セフェム系薬耐性を与えるPBP2X変異は1991年に米国で報告された耐性菌と極めて近いタイプであった。

2-b. マクロライド系薬耐性

上記の耐性に加え、セフェム系薬に次いで使用量の多いマクロライド系薬にも急速に耐性化が進んでいる。マクロライド系薬の耐性機構には薬剤を不活化するメチラーゼと呼ばれる酵素を産生する(耐性遺伝子は*ermAM*)場合と、菌体内に取り込まれた薬剤を積極的に菌体外へ排出する機構(*efflux pump*; 耐性遺伝子は*mefE*)の2つがある。

前者の*ermAM*遺伝子による耐性は、現在市販されている14、15、16員環マクロライド系薬とリンコサミド系すべてに耐性であった。後者の*mefE*遺伝

子による耐性は14と15員環マクロライド系薬には軽度耐性であるが、16員環マクロライド系薬には感性である。

PRSPにおいては*mefE*遺伝子を保持する株が有意に多く、多剤耐性化傾向が一段と明になってきている。

2-c. ニューキノロン系薬耐性

本系統の薬剤に対する耐性菌は1~2%前後と少なかったが、成人においては比較的多く処方されており、今後の使用動向によっては*S. aureus*と同じように急速に耐性化が進むことが示唆された。

3) *H. influenzae*

3-a. β -lactam系薬耐性

近年アンピシリン軽度耐性菌(BLNAR)が確実に増加し、30%近い比率となってきた。本菌は抗菌力のある薬剤をを使用してもなかなか溶菌しない(L型菌)という特性を有するため、再発・再燃を繰り返しやすいということがある。耐性化によってその傾向はさらに強まると思われる。BLNARはペニシリン系と第一世代に属するセフェム系薬に耐性で、第三世代に属するセフェム系薬には感性菌に比べると抗菌力ははるかに劣るが、一部のセフェム系薬剤には感受性を保持していた。この耐性機構には、PRSPと同じように細胞壁を合成するペニシリン結合蛋白(PBP)のPBP3AとPBP3Bに対する薬剤親和性の低下と、PBP4に対する親和性の低下が関与していることが明らかにされた。それらの酵素蛋白を支配する遺伝子を解析した結果、遺伝子上に変異が生じていることが明らかになった。

3-b. ニューキノロン系耐性

この系統の薬剤に対する明らかな耐性は、今のところほとんど認められていない。

5. 科別による感染症の現状調査とその対策

5-1. インフルエンザ流行と総合診療科入院患者特性(青木報告(5)参照)

1) 年代別患者数と男女比

1999年の患者数は124人で、1997年の100人に比べ24名増加していた。80才以上の高齢期患者28名の増加(男性15名、女性13名)が全体の患者数増

加の要因と考えられた。

2) 入院経路の検討

1997年には外来経路が救急経路より多かったが、1999年には逆転し、全体で救急経路が外来経路の約1.8倍となっており、老年期と高齢期患者で救急経路入院する比率がそれぞれ2.6倍、2.5倍高くなっているのが要因と考えられた。

3) 主訴の検討

1999年は1997年に比べて、発熱+呼吸器症状、意識障害の患者の増加が顕著であった。

4) 発熱 + 呼吸器症状の患者の疾患と基礎疾患の有無

発熱+呼吸器症状の患者の疾患内容をみると、青年期までは上気道炎～気管支炎が、壮年期以降は肺炎の比率が高くなる傾向にあった。

老年期、高齢期患者では糖尿病、脳血管疾患、慢性肺疾患、担癌患者が多くなっている。

5) 意識障害の患者の年代分布と疾患

意識障害患者は、全例が救急外来よりの入院で、1999年は1997年に比べて老年期、高齢期の意識障害患者の中に肺炎が増加していることが顕著な特徴であった。

5-2. 呼吸器感受性疾患の原因菌の現状

(小田切報告(6)参照)

喀痰菌検索をした症例は697例(入院及び外来)で、延べ2,801株であった。疾患の内訳は慢性気道感染566例(気管拡張症137例, 肺線維症135例, 肺結核症治癒型73例, 気管支喘息108例, 慢性気管炎63例, 肺気腫34例, DPB 16例), 肺炎131例(院内83例, 市中48例)であった。

菌種の内訳は、球菌ではMRSA 505株(大部分は慢性気道感染患者の定着菌の反復検出による), MSSA 298株、*S. pneumoniae* 171株、*M. catarrhalis* 35株、桿菌では *P. aeruginosa* 1454株、*H. influenzae* 338株であった。

このうち感染発症例を菌種別にみると、(MRSAは82例から反復して検出したが、RTI発症例は1例にとどまった) MSSAの発症例は19例、同様に、*S. pneumoniae* は54例、*M. catarrhalis* 13例、*P. aeruginosa* 143例、*H. influenzae* 79例であった。

これら各菌株に対する主要抗菌薬の薬剤感受性は、MRSAにはVCM、TEICが最も良く、次いでABKも良好であったが、4γ以上も3割強を占めた。MSSAはIPM、MCIPC、SBTPC、CEZ、FMOX、MINOなどが良好であった。

*S. pneumoniae*に対してはMEPMが最も良く、セフエムではCDTRの大部分が0.13γ以下と良好で、PCG・ABPCも感性株が半数以上を占め、ペニシリン耐性株も大部分が2γ未満であった。

*M. catarrhalis*に対してはSBTPC、ニューキノロン、第3世代セフエムの大部分が0.06~1にあった。

*H. influenzae*は全体としては良好であったが、BLNAR株が2割強認められた。

*P. aeruginosa*はTOBが最も良好で、次いで良好なのはMEPM、AZT、CAZであったが、耐性菌も見られた。

治療成績については、難渋するのは *P. aeruginosa* 感染症であった。これに対しては抗緑膿菌用βラクタム薬とアミノ配糖体の併用が中心であったが、2薬にとどまらず、3薬併用や、全身投与と局所投与(抗菌薬のネブライザー療法など)の併用も多用したが、臨床効果は決して満足できるものではなく、殊に細菌学的効果は極めて不良であった。

5-3. 呼吸器病棟の環境調査(砂川報告(7)参照)

便宜上培地1枚あたり10cfu/plateのMRSAが検出された場合を保菌者、10cfu/plate未満を付着者とすると保菌者は、医師2/21、看護婦3/26、患者13/35名で、付着者は医師1/21、看護婦4/26、患者2/35名であった。気管切開の患者からは全例MRSAが検出された。

環境調査ではTVリモコン、水道取っ手、ベンチレーターボタンなど手の触れる部位からの検出率が高かった。床の掃除は必ずしも消毒剤を必要としないが、患者の手の触れる部分の消毒は入念にする必要があると考えられた。

5-4. 術後感染症の原因菌(谷村報告(8)参照)

1) 抗菌薬使用状況

術後に使用する抗菌薬は1994年に比べて1998年

ではオキサセフェムの使用が増加した。第3世代セフェムの使用は15%前後と横這い状態であった。

2) 術後感染症の発症状況

発生頻度は調査した5年間では21.8～26.7%と大きな変化はなかった。

術野感染の原因菌はグラム陽性菌42.2～51.5%、グラム陰性菌37.4～44.0%、真菌6.9～18.3%であったが、グラム陽性菌では腸球菌の増加傾向が見られ、グラム陰性菌では*P. aeruginosa*が年度に関係なく多かった。

術後呼吸器感染ではグラム陽性菌ではMRSAが増加していた。グラム陰性菌は*P. aeruginosa*が前年度を通じて多く、その他の菌種としては*K. pneumoniae*が減少し、代わって*Enterobacter*が増加の傾向にあった。

カテーテル感染症は原因菌として*S. epidermidis*、*Candida*が増加の傾向にあった。

5年間の監視培養において1734例中MRSAが検出されたのは11例で、うち2例に術後MRSA感染が見られた。

5-5. 救命センターにおける肺炎の原因菌（市来寄報告（9）参照）

救命センターに搬送された65歳以上で肺炎を合併した患者90例（外因性・内因性問わず）の経気管吸引を行い、120エピソードより126株の検出菌を確認した。

菌種としては *S. aureus* 21.4%、*S. pneumoniae* 18.3%、*P. aeruginosa* 16.6%、*K. pneumoniae* 15.9%、*H. influenzae* 8.7%などが多く認められた。

*S. aureus*のうち約60%がMRSAであり、*S. pneumoniae*のうち約50%がPRSPであった。

救命センターでの初期投与抗菌薬は、MRSAや*P. aeruginosa*を始めグラム陰性桿菌の弱毒菌が多いため、広域ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネムのいずれかが用いられることが多かった。肺炎の症例であっても白血球数、CRP上昇などの所見が比較的軽微であることが多く、分画の左方移動に重点を置く必要が考えられた。

5-6. 癌関連の感染症（林報告（10）参照）

MRSAと*Enterococcus*が増加し、前年度に比べ

グラム陽性球菌は増加の傾向にある。病棟で用いた抗菌カーペットの有効性が証明されていることからMRSAは接触感染、飛沫感染と推定された。

*P. aeruginosa*は減少傾向にあった。*Serratia*は増加傾向にあり、多剤耐性の問題もあって今後注目すべき菌種である。

担癌患者の厳しい感染症としてはPRSP、MRSAと緑膿菌の混合感染、MRSA深部感染があり、難治感染をひきおこす可能性のある菌種としてはこの他に真菌、*Enterococcus*などがあげられる。

またVCM耐性菌について今後注目していく必要がある。

5-7. 高齢者施設における耐性菌出現状況と抗菌薬使用状況（稲松報告（11）参照参照）

1) MRSA検出状況と感染発症状況

東京都老人医療センターにおける調査では常時MRSAの保菌者が認められ、検体としては呼吸器系が多かった。呼吸器科感染症の多発する冬季に多い傾向が見られた。保菌者の半数以上は入院時すでに保菌しており、入院の既往のある例であった。

敗血症例は中心静脈カテーテル留置例が最も多く、次いで尿路留置カテーテル、術後ドレーン挿入例など体内異物挿入例が多かった。

2) カルバペネム耐性*Serratia*

カルバペネム耐性*Serratia*の流行が認められたが、病棟尿器取り扱い手順の変更や、有効薬剤（ASTM、AMK）による除菌で終息した。カルバペネムの使用には今後耐性菌の出現について慎重に観察する必要がある。

3) アゾール耐性カンジダ

1973～1998年に血液培養で検出された酵母様真菌155株について抗真菌薬に対するMICを測定したところ、明らかな耐性傾向は認められなかった。

5-8. 小児および新生児領域における感染症の現状とその対策（岩田報告（12）参照）

1) 小児感染症原因菌の薬剤耐性化

小児由来 *S. pneumoniae* のPCGに対する薬剤感受性成績の推移は、1992年には感性を示すPCGの最小発育阻止濃度(MIC) $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ の菌株の比率が77.1%であったのに対し、感性株の比率は年々