

表1 Surgical Site の感染率

手術件数	感染例数	感染率
2,250	55	2.4%

表2 Surgical Site Infectionの起炎菌

起炎菌	感染例数 (%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	(48.8)
MRSA	14	(32.6)
MSSA	1	(2.3)
CNS	6	(14.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	(9.3)
<i>Enterococcus species</i>	3	(7.0)
<i>Enterobacter species</i>	3	(7.0)
<i>Bacteroides species</i>	3	(7.0)
<i>Streptococcus species</i>	3	(7.0)
<i>Escherichia coli</i>	3	(7.0)
<i>Klebsiella species</i>	1	(2.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	(2.3)
<i>Candida species</i>	1	(2.3)
合計	43	(100)

1998年6月—1999年3月のデータ

2. デバイス使用に関連した Bloodstream の感染率および薬剤耐性菌の頻度

デバイス使用日数 1,000日当りの感染率を表3に示した。デバイス使用日数が 11,723、感染例数が 60 で、デバイス使用日数 1,000日当りの感染率は 5.1であった。

起炎菌が特定できた 48 例の起炎菌内訳を表4に示した。起炎菌として *Staphylococcus aureus* が 58.3%と半分を超えていた。

起炎菌が特定できた 48 例のうち、薬剤耐性菌としては MRSA の感染が 19 例 (39.6%)、Imipenem 耐性緑膿菌が 3 例 (6.3%)、PRSP が 1 例 (2.1%)、計 23 例 (47.9%) 認められた。

3. カテーテル使用に関連した尿路感染率および薬剤耐性菌の頻度

C. 研究結果

1. Surgical Site の感染率および薬剤耐性菌の頻度

表1のごとく、手術件数が 2,250、感染例数が 55 で、Surgical Site の感染率は 2.4%であった。感染例数 55 のうち、起炎菌が特定できたのが 43 例で、その起炎菌内訳を表2に示した。起炎菌として *Staphylococcus aureus* が 48.8%と約半分を占めていた。

起炎菌が特定できた 43 例のうち、薬剤耐性菌として MRSA の感染が 14 例 (32.6%) 認められた。カテーテル使用日数 1,000日当りの尿路感染率を表5に示した。カテーテル使用日数が 4,055、感染例数が 22 で、カテーテル使用日数 1,000日当りの感染率は 4.9であった。

表3 デバイス使用に関連した Bloodstreamの感染率

デバイス使用日数	感染例数	感染率*
11,723	60	5.1

* 対1,000日

表4 デバイス使用に関連した Bloodstream Infection の起炎菌

起炎菌	感染例数 (%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	(58.3)
MRSA	19	(39.6)
MSSA	1	(2.1)
CNS	8	(16.7)
<i>Candida species</i>	5	(10.4)
<i>Enterococcus species</i>	4	(8.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	(6.3)
Imipenem耐性緑膿菌	3	(6.3)
<i>Enterobacter species</i>	2	(4.2)
<i>Bacillus species</i>	2	(4.2)
<i>Pseudomonas pickettii</i>	1	(2.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	(2.1)
PRSP	1	(2.1)
<i>Citrobacter freundii</i>	1	(2.1)
<i>Alcaligenes species</i>	1	(2.1)
合計	48	(100)

1998年6月—1999年3月のデータ

表5 カテーテル使用に関連した 尿路感染率

カテーテル使用日数	感染例数	感染率*
4,055	20	4.9

* 対1,000日

表6 カテーテル使用に関連した 尿路感染の起炎菌

起炎菌	感染例数 (%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	(18.2)
Imipenem耐性緑膿菌	2	(9.1)
Imipenem感受性緑膿菌	2	(9.1)
<i>Enterobacter species</i>	4	(18.2)
<i>Serratia marcescens</i>	4	(18.2)
<i>Candida species</i>	3	(13.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	(9.1)
MRSA	1	(4.5)
MSSA	1	(4.5)
<i>Escherichia coli</i>	2	(9.1)
<i>Enterococcus species</i>	1	(4.5)
<i>Klebsiella species</i>	1	(4.5)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	(4.5)
合 計	22	(100)

1998年6月－1999年3月のデータ

起炎菌内訳は表6のごとく、Surgical Site Infection や Device-Associated Bloodstream Infection と比べ、バラエティに富んでいた。薬剤耐性菌としては **Imipenem** 耐性緑膿菌が 2 例 (9.1%)、**MRSA** の感染が 1 例 (4.5%)、計 3 例 (13.6%) に認められた。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症 研究事業）

分担研究報告書

培地による Vancomycin と Teicoplanin の MIC の変動に関する研究

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〕 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の Vancomycin の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定に関しては、米国の National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) や日本化学療法学会が MIC の標準測定法に指定している Mueller-Hinton Broth (MHB) は不適との意見がある。本研究は MHB、Mueller-Hinton agar (MHA)、Brain Heart Infusion broth (BHIB)、Brain Heart Infusion agar (BHIA)、MU3 agar (MU3A) の 5 種の培地を用いて、24 時間および 48 時間培養後の VCM と Teicoplanin (TEIC) の MRSA に対する MIC を検討した。その結果、BHIB、BHIA、MU3A における VCM と TEIC の MIC は MHB および MHA における MIC を約 1.5 管上昇させた値を示した。このため MHB および MHA の MIC から BHIB、BHIA、MU3A の MIC を予測することはある程度可能であり、また MIC 分布からみて、MHB および MHA での MIC で臨床的には問題はないと考えられ、あえて標準測定法と異なる BHIA や BHIB を MIC 測定を臨床検査に採用する必要はないと考えられた。

研究協力者 川上小夜子
帝京大学医学部附属病院検査部 主任検査技師
相原雅典
天理よろづ相談所病院臨床病理 主任検査技師

告されている。VCM 耐性株の検出のためにこれらの培地を感受性試験に用いることを推奨する意見がある。今回、MRSA に対する VCM と同系統の抗菌薬である Teicoplanin (TEIC) の MIC を培地をかえて測定し、感受性検査における各培地の適正について検討した。

A. 研究目的

最近、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の Vancomycin (VCM) に対する耐性株が注目されている。しかし臨床細菌検査室で日常の感受性検査法として汎用されている NCCLS 法や日本化学療法学会標準法など既定の MIC 測定法による場合は、VCM の MRSA に対する MIC の上限値は通常 $4 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC が $8 \mu\text{g/ml}$ を超える株は世界的にも極めて稀である。日本でも広く使用されている NCCLS の VCM の感受性基準は、MIC: $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ の株を感性的 (S)、 $8-16 \mu\text{g/ml}$ の株を中間 (I)、 $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ の株を (R) と既定しているため、現在の検査法では (I) または (R) の株はまず検出されないことになる。一方、MIC 測定に Mueller-Hinton (MH) 培地に代えて、栄養素を多く含む Heart Infusion (HI) 培地や Brain Heart Infusion (BHI) 培地を用いることによって、MRSA に対する VCM の MIC が上昇することが報

B. 研究方法

1999 年に、千葉大学医学部附属病院、天理よろづ相談所病院、帝京大学医学部附属病院において、各種臨床材料より分離された MRSA を各々 35 株、計 105 株を実験に用いた。MRSA の判定は NCCLS の既定に従い、2% に NaCl 添加した MHB で、Oxacillin (MIPIC) に対する MIC が $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の株を MRSA とした。今回検討した抗菌薬は VCM と TEIC で、微量液体希釈法は、MHB (Difco)、BHIB (Difco) を、平板希釈法には、MHA (Difco)、BHIA (Difco)、MU 3 (日本ベクトン) を用いた。寒天平板希釈法は接種菌液を 10^6cfu/ml と 10^8cfu/ml の二濃度で検討した。両測定法とも 24 時間および 48 時間培養後に MIC を判定した。

C. 研究結果

MRSA に対する各種条件下での VCM の MIC を表 1 に、TEIC の MIC を表 2 に示す。

10⁶cfu/ml の接種菌液を用いた場合、MHB で 24 時間培養後の MIC は 0.5 ~ 4 μg/ml に分布し、MHA もほぼ同様な成績であった。しかし BHIB を用いた場合は MIC が約 1.5 管上昇した。BHIA および MU3 培地の成績は MHB と BHIB の中間であった。接種菌液を 10⁸cfu/ml に増加させた場合は、MHA、BHIA、MU3 とともに 1/2 管程度 MIC が上昇した。また培養時間を 48 時間に延長した場合も各培地の MIC は上昇したが、10⁸cfu/ml の接種菌量の場合はその程度は 1/2 管以内と少なく、10⁶cfu/ml の接種菌量の場合は 1 管程度上昇した。表 2 の TEIC においても VCM とほぼ同様な傾向であった。また図 1 に 24 時間培養における MHB と BHIB の MIC の相関を示したが、MHB に比べて MIC が 1 管上昇した株が 56.2 %、2 管上昇した株が 28.6 % みられたが、MIC が単純に 1 ~ 2 管平行移動している株が多かった。

D. 考察

MRSA に対する VCM と TEIC の MIC は、NCCLS と日本化学療法学会の標準測定法において測定用培地に指定されている MHB または MHA の成績に比べて、BHI 培地を用いた場合は MIC が 1 ~ 2 管上昇する株が多く、特に BHIB で MIC は最も大きく上昇した。しかし VCM の MIC は培地間で平行移動する株が多く、MHB の MIC から BHIB の MIC をある程度予測できる株が多かった。このため BHIB や BHIA を MIC 測定に用いた場合は MIC の感受性の判定基準も 1 ~ 2 管上げる必要があると思われた。MHB と MHA は感受性測定用培地として長期に渡って検討がなされ、アミノ酸、ナトリウム、カルシウム、マグネシウムなどの含有量が規定されてきた。また自製も可能なように培地成分が公開されている。BHIB および BHIA は感受性測定用培地としては標準化の作業が行われていないため、メーカー間の製品差や、同一メーカーでもロット差が大きく、これを MIC 測定に用いることは現状では好ましくない。また MU3 培地の MIC は BHIA とほぼ同様の成績であり、MU3 培地は培地成分が公開されていないことから、BHIB 以上に感受性検査には不適と考えられる。VCM に関しては MHB での MIC の成績で臨床的に問題はないと考えられ、VCM が臨

床的に無効例となった主な原因は、喀痰や胆汁中への移行性が低いなど、VCM の組織移行性に起因するものと考えられる。

E. 結論

臨床検査室の日常感受性検査では、NCCLS または日本化学療法学会の標準測定法を使用し、VCM に対して $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す MRSA の出現を嚴重に監視することで十分と考えられる。よって感受性検査法の内容を変更する必要性はないと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

日本化学療法学会誌 (Chemotherapy) に投稿予定。

2. 学会発表 (予定)

1) 第 48 回日本日本化学療法学会総会

菅野治重, 久保勢津子, 相原雅則, 川上小夜子, Teicoplanin と Vancomycin の MRSA に対する感受性測定精度に関する研究. 平成 12 年 6 月 2 日, 岡山市

2) 第 3 回ヨーロッパ化学療法学会

Kanno H, Aihara M, Kawakami S, Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci and enterococci to teicoplanin and vancomycin. 2000 年 5 月 10 日, マドリッド市, スペイン.

図 1 VCM と TEIC の MIC 相関
(BHIB と MHB : MRSA105 株)

管差			+3	+2	+1	±0
株数			1	30	59	15
(%)			1.0	28.6	56.2	14.3
MHB	8		1	1	1	
	4		26	13	2	
	2	3	43	8		
	1	2	4			
	0.5	1				
		0.5	1	2	4	8

MHB (MIC : μg/ml)

表 1 MRS A105 株に対する VCM の MIC 分布 (希釈法)

薬剤	培養時間	接種菌量	培地	MIC 分布 (希釈法)										MIC90	
				≤ 0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		
VCM	24h	10 ⁸ /μg/ml	MHB				6	74	22	3					2
			MHA		2	16	84	2	1						1
			BHIB		1	6	54	42	2						4
		BHIA		2	26	75	2							2	
		MU3			23	78	4							2	
		MHA		3	58	42	2							2	
	48h	10 ⁸ /μg/ml	BHIA		8	94	2	1							2
			MU3		5	84	15	1							4
			MHB		4	66	31	4							2
		10 ⁶ /μg/ml	MHA		1	13	71	17	3						2
			BHIB		1	4	36	59	5						4
			BHIA		15	78	10	2							2
10 ⁸ /μg/ml	MU3		5	83	15	2							2		
	MHA		40	63	2								2		
	BHIA		5	65	32	2							4		
MU3		4	35	63	3							4			

表 2 MRS A105 株に対する TEIC の MIC 分布 (希釈法)

薬剤	培養時間	接種菌量	培地	濃度 (μg/ml)										MIC90		
				≤ 0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32			
TEIC	24h	10 ⁶ /μl g/ml	MHB			2	11	67	20	4	4	1				2
			MHA			25	53	24	2	1						2
		BHIB			3	19	40	41	2						4	
		BHIA			4	21	62	16	1	1					4	
		MHA			3	28	63	8	2	1					4	
		BHIA				9	34	57	4	1					4	
	48h	10 ⁶ /μl g/ml	MHB			2	9	59	22	11	2					4
			MHA			15	33	51	4	2						2
		BHIB				1	13	27	58	6					8	
		BHIA				12	59	29	4	1					4	
		MHA				14	45	41	4	1					4	
		BHIA				6	14	71	12	2					8	

図 1 BHIB と MHB における VCM の MIC の相関
(MRSA 105 株)

管差 株数 (%)				+3 1 (1.0)	+2 30 (28.6)	+1 59 (56.2)	±0 15 (14.3)
8			1	1	1		
4			26	13	2		
B H 2		3	43	8			
I B 1		2	4				
0.5		1					
0.25							
	0.25	0.5	1	2	4	8	

M H B (MIC : μ g/ml)

*bla*_{IMP} 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

分担研究者 河野 茂 (長崎大学医学部第二内科学講座)

研究協力者 宮崎義継、平瀧洋一 (長崎大学医学部附属病院検査部)

研究要旨

1991年1月から1999年12月の間に長崎大学医学部附属病院において分離された7459株の緑膿菌のなかで、ED-PCR (enzymatic detection of PCR product)法により *bla*_{IMP} 遺伝子の検出を行った。その結果、*bla*_{IMP} 遺伝子陽性であった緑膿菌は83株(1.1%)であった。*bla*_{IMP} 遺伝子保有緑膿菌は尿路から分離される頻度が高く、分離患者では、感染症の有病率、基礎疾患を有していたり抗菌薬投与の病歴などの頻度が高く、パルスフィールド・ゲル電気泳動により院内で伝播した可能性があることも示唆された。さらに、1995年～1999年に分離された5416株のうち、IMPのMIC(最小発育阻止濃度)が128μg/ml以上の株が12株認められ、12株全てが *bla*_{IMP} を保有していた。これら高度IMP耐性菌の一部に、アズトレオナム、ニューキノロン薬とアミノ配糖体に感受性を有する株が認められた。

A. 研究目的

IMP-1型メタローβ-ラクタマーゼ遺伝子(*bla*_{IMP})を保有する *Pseudomonas aeruginosa* や *Serratia marcescens* などのグラム陰性菌が本邦では多施設で分離されている。メタローβ-ラクタマーゼ産生菌は、β-ラクタム剤のなかでも強力な抗菌活性が期待できるカルバペネム系抗菌薬も分解し、治療抵抗性となりうる点で臨床的に非常に重要な問題である。実際に *bla*_{IMP} 遺伝子を保有するグラム陰性菌は第3世代セフェム系抗菌薬であるセフトジジム(CAZ)に耐性を示すことが知られている。このような耐性菌は除菌され難いために病院内で伝播され、院内感染の原因となりうる点でも注意が必要である。しかしながら、*bla*_{IMP} 陽性菌の臨床的意義や、病院内における拡散についての情報は少ない。そこで我々は、当院における *bla*_{IMP} 遺伝子の検出をED-PCR (enzymatic detection of PCR product)法を用いて行い、*bla*_{IMP} 遺伝子保有緑膿菌の分離状況の経年変化を調べた。また、*bla*_{IMP} 遺伝子保有緑膿菌が分離された患者の臨床的背景についても検討した。

B. 研究方法

菌株：1991年1月から1999年12月に長崎大学医学部附属病院において分離された緑膿菌7459株を対象とした。菌の同定は、Vitek グラム陰性菌同定カード(bioMerieux-Vitek, Inc., Hazelwood, Mo.)によった。分離菌は、分離後凍結保存されていたものを実験に際し使用した。Sendaらにより *bla*_{IMP} 遺伝

子を保有するグラム陰性菌のCAZ最小発育阻止濃度(MIC)は128μg/ml以上であることが報告されているため(Senda et al., Antimicrob Agent Chemother. 40: 349-353, 1996)、微量液体希釈法によるCAZに対するMICが64μg/ml以上の株を選び、*bla*_{IMP} 遺伝子の検出をおこなった。

DNAの増幅:PCRのtemplate DNAの抽出は基本的にClarkらの方法によった(Clark et al., Antimicrob Agent Chemother. 37: 2311-2317, 1993)。overnight incubationした菌のコロニーを100μlの滅菌水でsuspendし10⁶CFU/mlに希釈して96穴マイクロプレートにapplyした。PCRは総量50μlで2.5U Taq DNA polymerase(宝酒造、滋賀)、0.2mM dNTPs、0.5μMプライマーを用いた。プライマーはArakawaらの報告しているCTA CCG CAG AGT CTT TGおよびAAC CAG TTT TGC CTT ACC AT(Senda et al., J Clin. Microbiol. 34: 2909-2913, 1996)を用いた。サーマルサイクラーはPerkin-Elmer Cetus 9600を用い、最初に94℃で10分間denatureし、その後94℃30秒、58℃30秒、72℃30秒を35サイクルの条件でPCRを施行した。

ED-PCR:PCR産物のenzymatic detectionはUbukataらの方法(Ubukata et al., Clin. Microbiol. 30: 1728-1733, 1992)をmodifyして行った。96穴マイクロプレートを10μg/mlのstreptavidin(Southern Biotechnology Associates, Inc., Birmingham, AL)で

4°Covernight でコートし、37°C 3 時間 0.1% gelatin (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)で block した。20 μ l の PCR 産物と 100 μ l のアルカリフォスファターゼ・コンジュゲイト抗ジゴキシゲニン抗体 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) をウェルに添加した。プレートは 37°C1 時間インキュベートし、3 回 wash し、100 μ l の p-nitrophenylphosphate (Kirkegard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD) を添加した。

パルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE) : 抽出した DNA は Spe I および Xba I にて制限酵素処理を行う Gen-Path group reagent kit (Bio-Rad Laboratories)を用いた後電気泳動を行った。泳動は Gene Navigator System (Pharmacia LKB Biotechnology Uppsala, Sweden)を用い、180V22 時間 (pulse range 10~45 秒) または 17V22 時間 (pulse range 5~50 秒) の条件で行った。泳動パターンは、Dendron software (Soltech, Inc., Oakdale, CA)を用いて近似性を解析した。

*bla*_{IMP} 保有の確認 ; 菌を破碎し DNA を抽出し、PCR およびサザン・プロット法により *bla*_{IMP} 遺伝子保有の有無を確認した。

薬剤感受性 : NCCLS のガイドに沿って液体微量希釈法により、piperacillin (PIPC)、CAZ、imipenem (IPM)、gentamicin (GM)、ofloxacin (OFLX) の各薬剤に対する MIC を測定した。

IMP 分解能の確認 : 菌を超音波により破碎し酵素液を作成し IMP 溶解液と反応させ、300nm における吸光度の変化により IMP の分解能を測定した。

臨床背景 : *bla*_{IMP} 遺伝子保有緑膿菌が分離された患者のカルテの調査を行った。感染症の有無は、CRP(C reactive protein)の上昇、白血球増多のいずれかの炎症反応を認め、発熱などの症状により主治医が感染症と判定したものを感染症例とした。不明な項目についてはその症例は除外した。緑膿菌が分離され、分離菌の *bla*_{IMP} 遺伝子が陰性であった群を対照群として比較した。

C. 研究結果

*bla*_{IMP} 遺伝子保有緑膿菌の分離状況 : 分離された緑膿菌のうち、ED-PCR により *bla*_{IMP} 陽性であったのは 83 株 (22.1 %) であった。1991 年から 1999 年の間に増加傾向は認められなかった。

*bla*_{IMP} 遺伝子保有緑膿菌分離患者の臨床的背景 : 患者の性別、年齢などに *bla*_{IMP} 遺伝子陽性群と対照群では違いは認められなかったが、*bla*_{IMP} 遺伝子陽性

群では全て入院患者で合ったのに対して、対照群では外来患者が有為に多かった。感染症の発症は *bla*_{IMP} 遺伝子陽性群で有為に高く、定着例は対照群に多かった。検体材料では、*bla*_{IMP} 遺伝子陽性群では尿路系の検体が多かったが、陰性群では呼吸器系の検体が多かった。*bla*_{IMP} 遺伝子陽性群で有為に基礎疾患を有する頻度が高かった。また、*bla*_{IMP} 遺伝子陽性群では、抗癌剤投与や尿道カテーテル留置例が有為に多く、逆に対照群では、IVH 例が多かった。使用抗菌薬については、*bla*_{IMP} 遺伝子陽性群で β -ラクタム剤投が有意多く、ニューキノロンでは有意な差は認めなかった。

薬剤感受性 : 抗菌薬に関しては PIPC、CAZ、IPM、GM、OFLX に関して *bla*_{IMP} 遺伝子保有株の耐性化率が有意に高かった。

PFGE : 別々の患者から分離された *bla*_{IMP} 遺伝子保有株のうち、7 組 14 株の中では PFGE において全く identical なパターンを示すものがみられ、病院内での伝播が疑われた。しかし、その他の 69 株は identical なパターンを示すものはなかった (図 1)。

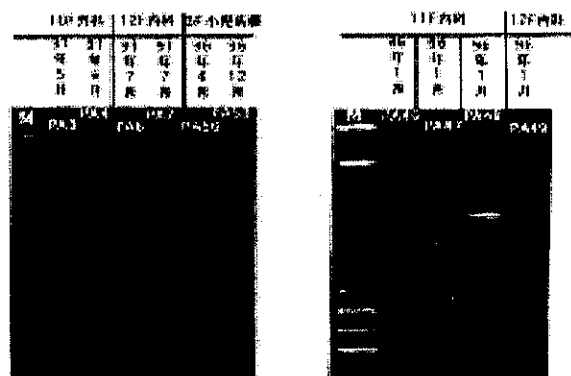


図 1.PAGE による *bla*_{IMP} 遺伝子保有緑膿菌の分類。左図 ; ほぼ同時期に同じ病棟の別々の患者から、分離された PA3 と PA4、PA6 と PA7、PA50 と PA53 はそれぞれ同一のパターンを示した。右図 ; 同時期に同一の診療科の病棟から分離された別患者の *bla*_{IMP} 遺伝子保有緑膿菌は全く違うパターンを呈した。

IMP 高度耐性株の検討 : 1995 年以降に分離された 5416 株のうち、IMP の MIC32 μ g/ml 以上の株は 121 株であった。そのうち、MIC128 μ g/ml 以上の株は 12 株であり、MIC 128 μ g/ml が 1 株で MIC 256 μ g/ml が 11 株であった。12 株のうち PCR により *bla*_{IMP} 遺伝子が検出された株は 11 株で、サザ

ン・ハイブリダイゼーションでは 12 株が検出された。また、12 株全ての菌の素酵素液を、IMP 溶解液に加えることにより吸光度は低下した。また、これら 12 株の各種抗菌薬の MIC を表 1 に示す。

表 1 : IMP 高度耐性株の各種抗菌薬に対する MIC

No.	IPM	PIPC	CTM	AZT	GM	MINO	LVFX	CPFX
1	128	≥32	≥32	2	≥32	≥32	≤0.5	≤0.5
2	256	≥32	≥32	8	4	16	≤0.5	≤0.5
3	256	≥32	≥32	8	4	≥32	≤0.5	≤0.5
4	256	≥32	≥32	16	1	≥32	2	1
5	256	≥32	≥32	≥32	8	16	≥32	≥32
6	256	≥32	≥32	≥32	8	16	≥32	≥32
7	256	≥32	≥32	≥32	8	16	≥32	≥32
8	256	≥32	≥32	≥32	16	≥32	≥32	≥32
9	256	≥32	≥32	≥32	8	≥32	≥32	≥32
10	512	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32
11	256	≥32	≥32	16	≥32	≥32	≥32	≥32
12	256	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32

D. 考察

メタロβ-ラクタマーゼ遺伝子である *bla_{IMP}* を簡便に検出する系を作成し、臨床分離された緑膿菌から *bla_{IMP}* 遺伝子の検出を行った。*bla_{IMP}* 遺伝子保有株は、当院においては 1992 年に 24 株と最も多くみられたが、それ以降は増加することなく 1998、1999 年には 2 株が検出されたのみであった。現状では、分離の推移からみる限り *bla_{IMP}* 遺伝子保有株の outbreak は認められなかった。

bla_{IMP} 遺伝子保有株では CAZ を含めた抗菌薬に耐性を示すものが殆どであったが、これはまず CAZ 耐性により菌の選択をおこなっていることも原因である。ただし、*bla_{IMP}* 遺伝子保有株では CAZ 耐性になると既が報告にあるように (Senda et al., J Clin. Microbiol., 34: 2909-2913, 1996)、我々の検討でも CAZ 感受性株からは *bla_{IMP}* 遺伝子は検出されなかった。また、IPM に対する *bla_{IMP}* 遺伝子保有緑膿菌の感受性は、CAZ 耐性ほど明らかではなかった。しかし、IMP の MIC が 128 μg/ml 以上の株は、すべて *bla_{IMP}* 遺伝子保有株であった。

bla_{IMP} 遺伝子保有株が分離された患者の臨床背景については、全例入院例であること、基礎疾患の存在、抗癌化学療法や抗菌化学療法をうけている頻度が、対照群と比較すると高いことから、軽症より

も基礎疾患を有する重症患者において *bla_{IMP}* 遺伝子保有緑膿菌が分離されやすいという傾向が認められた。明らかに、各種抗菌薬に対する *bla_{IMP}* 遺伝子保有緑膿菌の感受性は低かったことから、*bla_{IMP}* 遺伝子保有緑膿菌は、より治療抵抗性であると考えられることから、臨床的には、*bla_{IMP}* 遺伝子保有緑膿菌の分離は予後を予測するマーカーになる可能性があると考え、分離後の生存日数を調べたが、症例数が少ないために、特に *bla_{IMP}* 遺伝子緑膿菌分離と予後の間には相関は認められなかった。また、IMP 耐性株でも AZT、アミノ配糖体やニューキノロン薬の一部に感受性を示したが、株により異なるため、薬剤感受性試験が重要と考えられた。

PFGE の結果からは、同時期に同じ病棟内に限り identical なパターンを示す *bla_{IMP}* 遺伝子陽性菌が分離されていた事実からは、院内における伝播が強く疑われた。*bla_{IMP}* 遺伝子保有株は CAZ を含めた多くの抗菌薬に耐性を示すことから、院内感染対策上、重要な菌であると考えねばならない。MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) や VRE (バンコマイシン耐性腸球菌) などと同様に、院内における *bla_{IMP}* 遺伝子保有株の拡散状況を把握することは、outbreak を未然に防ぐためには院内感染対策上有用であると考えられた。

E. 結論

bla_{IMP} 遺伝子保有菌の検出は、院内感染対策上問題となる耐性菌の拡散を防止するためには、必要な情報であると考えられた。*bla_{IMP}* 遺伝子保有菌が分離された患者の臨床的な検討からは、より重症な患者から、おおくの抗菌薬に対し耐性を示す *bla_{IMP}* 遺伝子保有菌が分離されている傾向が認められた。しかし、AZT、アミノ配糖体やニューキノロン薬の一部に感受性を示す株もあり、症例により使用する抗菌薬を考慮すべきことが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Y Hirakata et al., Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple -drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-β-lactamase gene *bla_{IMP}*. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 2006-2011, 1998.

2. 学会発表

山口敏行ほか、カルバペネム耐性遺伝子 *bla_{IMP}* 保有緑膿菌の臨床的意義についての検討、第 10 回日本臨床微生物学会、川崎、1999 年 1 月 30 日

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

ICUにおける薬剤耐性菌による感染症サーベイランス体制構築に関する研究
分担研究者 武澤 純 名古屋大学救急医学/集中治療 教授

研究要旨 薬剤耐性菌による重症感染症がもっとも起こりやすいICUを対象とした感染症サーベイランスを行うにあたって必要な入力項目の決定と分析方法の確立および解析結果の出力項目を確定した。

研究協力者

松川 周（東北大学ICU/助教授）
前川和彦（東京大学救急医学・ICU/教授）
多治見公高（帝京大学救命救急センター/講師）
長谷川友紀（東邦大学公衆衛生/講師）
平澤博之（千葉大学救急医学・ICU/教授）
境田康二（船橋医療センターICU/部長）
浦野美恵子（県西部浜松医療センター/部長）
妙中信之（大阪大学ICU 助教授）
福田充宏（川崎医科大学救急医学/助教授）
大谷美奈子（広島大学救急医学・ICU/教授）
前川剛志（山口大学救急医学・ICU/教授）

A. 研究目的

薬剤耐性菌による感染症が最も起こりやすいICUを対象とした感染症サーベイランス体制の構築を行った。サーベイランスを行うに当たり、以下のように入力・出力項目の確定を行い、今後の課題について検討した。

B. 方法および結果

I 入力項目の確定

1. 施設属性データ：病床数、診療医師数、看護婦数、年間収容患者数、病床稼働率。
2. 患者属性データ（リスク因子）：年齢、性別、主要病名（ICD10 準拠 ABC 病名）、手術または処置（将来的には ICD9cm）、APACHE スコアによる予測死亡率、
3. 転帰データ：在室日数、在院日数、ICU 退室時転帰、退院時転帰および合併症。
4. 感染症データ：肺炎、尿路感染、血流感染、創感染、その他とし（上記研究班が感染症判断基準を作成した）、起炎菌は特に診断基準を明確化した薬剤耐性菌と薬剤感受性菌、ICU 獲得肺炎の頻度、転帰および人工呼吸期間、ICU 入室前入院日数、中心静脈ライン、尿道カテーテルなどのデバイス日。
5. コストデータ：在室時および在院期間中の保健診療請求、消耗品費と人件費は含めな

かった。

6. 施設機能評価：16 歳以上の症例に対し、APACHE II score より算出される予測死亡率と実際の病院での死亡率を比較した（APACHE II score は ICU 入室後 24 時間で求めた）。

II 出力項目の確定

1. 院内感染発生率に関する全般的解析項目（1 年間の集計）

①リスク別院内感染発生率（リスク別感染防御の機能評価：NNIS 方式）：縦軸-感染症患者数、横軸-リスク因子（全国平均と当該施設データをプロット）

- ・（菌血症患者数/延べカテーテル日）・ 1000
- ・（尿路感染症患者数/膀胱カテーテル日）・ 1000

・（肺炎患者数/延べ人工呼吸日）・ 1000

・創感染患者数/手術患者数

・全感染患者数/延べカテーテル日+膀胱カテーテル日+延べ人工呼吸日

②重症度別感染症発生率（重症度別感染防御の機能評価）

- ・横軸-重症度（APACHE の予測死亡率）、縦軸-感染患者数/延べリスク因子日

2. 薬剤耐性菌別院内感染発生率（感受性菌による院内感染発生率との比較）（1 年間の集計）

①リスク別院内感染発生率（薬剤耐性菌による感染症/感受性菌による感染症）

横軸-延べリスク因子日、縦軸-（非）感染患者数、色別-耐性菌、感受性菌、非感染

②重症度別院内感染発生率（薬剤耐性菌による感染症/感受性菌による感染症）

横軸-重症度、縦軸-（非）感染患者数/延べリスク因子日、色別-耐性菌、感受性菌、非感染

3. 院内感染症による患者転帰（院内感染と薬剤耐性菌の患者転帰への影響）（1 年間の集計）

- ・重症度別施設機能評価：横軸-予測死亡率、縦軸-実死亡率

・薬剤感染症による院内死亡：横軸-予測死亡率、縦軸-実死亡率、色別-薬剤耐性菌による感染症/薬剤感受性菌による感染症/感染非合併)

・ICU 在室日数：横軸-重症度、縦軸-在室日数、色別-(非)感染患者-耐性菌、感受性菌、非感染

・医療費：横軸-重症度、縦軸-医療費、色別-(非)感染患者-耐性菌、感受性菌、非感染

・在院日数：横軸-重症度、縦軸-在院日数、色別-(非)感染患者-耐性菌、感受性菌、非感染

4. ICU 機能評価 (施設治療成績比較) (1年間の集計)

・重症度別施設機能評価：横軸-予測死亡率、縦軸-実死亡率

・疾患別機能評価：疾患名別 (ABC 分類または ICD10) の予測死亡率と実死亡率 (全国平均と当該施設の比較)

・治療法別機能評価：治療法別 (ICD9CM?) の予測死亡率と実死亡率 (全国平均と当該施設の比較) *重症度をどのように加味するかは不明

・院内感染以外の合併症の発生頻度：重症度別の合併症頻度

5. 短期報告事項 (1カ月の集計)

・感染症発生頻度 (肺炎、血流、尿路、創、その他) と起炎菌 (耐性菌/感受性菌)

・耐性菌の感受性パターン

・特殊な感染症の症例報告

・特殊な治療法の症例登録数

C. 考察および今後の課題

1. 入力要員の確保

現状では ICU の感染症情報の入力ほとんどが専従のICU医師によって行われている。

将来的には感染症判断と関連情報の収集は感

染症専門看護婦 (ICN) によって行われるのが、バイアスを避ける意味で望ましい。その為には全国的規模での ICN の育成とその組織化が急務である。

2. 病院情報システムの再構築

現在、ほとんどの病院情報はレセプトの算出と給与管理を主に収集されている。今後は機能評価を中心に据えた患者情報収集の Hospital Information System(HIS)の構築が望まれる。その中でも患者の生命予後、入院期間に加えて、院内感染発生率は重要な評価基準になる。

D. 結論

ICU を対象とした院内感染サーベイランスを行うにあたって、入力項目、解析方法、出力項目の確定を行った。本システムを有効に運用するためには、今後、ICN などの入力要員の養成と患者情報を中心として病院情報システムの整備が望まれる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Takezawa J: Prevention of catheter-related bloodstream infections. Crit Care Alert 1999; 6;25-27

Takezawa J: Update on nosocomial Candida bloodstream infections. Crit Care Alert 2000; 7;93-96

武澤 純：病院感染のサベイランスについて Infection Control (印刷中)

2. 学会発表

武澤 純：シンポジウム「感染症コメディカルの教育プログラム-看護婦-」 第 27 回日本集中治療医学会総会 平成 12 年 3 月 3 日 名古屋

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

国立病院・療養所における薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステム構築に関する研究

分担研究者 宮崎久義 国立熊本病院長

研究要旨

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国立病院・療養所のネットワークを用いた。九州の国立病院のなかから各県 1 施設を選び、協力を依頼したほか、1999 年 5 月から北海道を含む全国にわたる 5 施設の協力を得て、全 12 施設でサーベイランスを実施した。調査対象菌種は MRSA、PRSP、メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌、薬剤耐性緑膿菌、VRE、VRSA の 6 種とし、薬剤耐性菌による感染症患者情報を広域のイントラネットである国立病院・療養所等総合情報ネットワーク（HOSPnet）を利用して蒐集した。試行期間は 1998 年 7 月から 2000 年 3 月までの 1 年 9 ヶ月間で 1999 年 11 月までの情報については分析の後、各施設への情報還元が済んでいる。各病院から報告された 1999 年 11 月までの 1 年 5 ヶ月間の総入院患者数は 150,403 名で、感染患者数は 846 名であった。その内訳は、MRSA743 例（90.2%）、薬剤耐性緑膿菌 40 例（4.7%）、MRSA と薬剤耐性緑膿菌の混合感染 20 例（2.4%）、PRSP11 例（1.3%）、メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌 10 例（1.3%）、MRSA とメタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の混合感染 1 例であった。施設別感染率は高いところで 1.59%、低いところで 0.16%と施設による差が大きく、平均は 0.56%であった。VRE と VRSA の報告はなかった。この結果を菌種別、病院別に分析し病院特性、背景因子等について成果を得た。HOSPnet の利用により、全体像と病院の状況を即座に把握できるので本システムから得られる情報は感染症対策に大きく貢献すると期待できる。

A. 研究目的

抗菌薬の開発と、その耐性菌の出現は交互に交差しながら、感染症対策の歴史を繰り返しつつある。更に、近年の薬剤耐性菌の出現は加速的に進みつつあり、その対策は新興・再興感染症対策の重要部分を占めると同時に薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステム構築の必要性が注目される。本研究の目的は、世界最大規模のチェーン・ホスピタルであり、医療の質を保証された全国に展開する国立病院・療養所を調査定点とし、その間に張りめぐらされたコンピューターネットワーク（HOSPnet）を利用した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ある。

B. 研究方法

1) 第 1 段階として、九州における試行を計画し、九州各県（沖縄を除く）それぞれから国立病院 1 施設を選び本研究における研究協力を依頼し、本サーベイランスの基本システムを構築し、次いで、1999 年 8 月から全国の国立病院・療養所のうち 5 施設の参加協力を得て、全 12 施設でのシステム構築を行った（表 1）。

表 1. 研究協力病院

国立嬉野病院	国立療養所札幌南病院
国立長崎中央病院	国立栃木病院
国立熊本病院	国立療養所東京病院
国立別府病院	国立大阪病院
国立南九州中央病院	国立岩国病院
国立都城病院	
国立病院九州医療センター	

2) 各協力病院は医師、薬剤師、臨床検査技師でチームを作り、表 2 のシステムを参考に報告システムを夫々構築する。

3) 調査の進め方

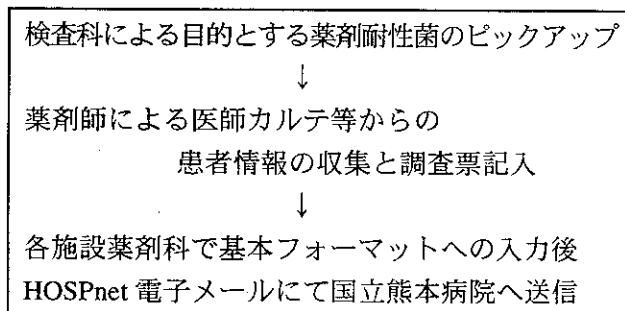
①調査対象菌種は MRSA、PRSP、メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌、薬剤耐性緑膿菌、VRE、VRSA とし、前 4 種について感染症と考えられるものについて月報として翌月 15 日までに定期報告する。VRE、VRSA を疑う菌、また新しい薬剤耐性菌が分離された場合は、感染、保菌に関係なく直ちに報告することとした。

②感染症か否かの判断は各病院における担当医師の判断に委ねる。判断に迷う場合は、「耐性菌による感染症診断のためのガイドライン」（一山、山口案）に従う。

③調査期間内の全患者数と上記6種の細菌の分離された患者数は、保菌・感染を問わず、全数把握する。

④調査対象は入院は必ず全患者、外来は出来る範囲で報告する。

表2.報告システム例



4) 調査票 (表3) の記入方法

- ・施設コードは「国立病院部施設番号」により入力する。
- ・報告番号は各施設に委ねるが原則として ID 番号を用いる。
- ・報告日は各施設の HOSPnet への入力日とする。
- ・診療科名はコード番号により入力する。
- ・住所は全国地方公共団体市区町村コードを利用する。
- ・分離菌名は6種の中から選択できるようにする。
- ・検体名はコード番号により入力する。
- ・感染症関連データについては、検査日を含めた前後1週間のうち最高値を記入する。
- ・基礎疾患名では1. 悪性腫瘍を優先する。
- ・手術については、感染症に関係があると思われるものについて記載する。

(倫理面への配慮)

個人情報保護を行うとともに、施設名の特定が行われないように配慮した。

C. 研究結果

施行期間のうち1999年11月までの感染症患者情報について集計分析ができた。以後の集計は継続して実地中である。協力して頂いた12施設からの報告件数は総入院患者数(繰り越し患者数+新入院患者数)150,403名のうち846例であった。その内訳については、MRSA743例(90.2%)、薬剤耐性緑膿菌40例(4.7%)、MRSAと薬剤耐性緑膿菌の混合感染20例(2.4%)、PRSP11例(1.3%)、メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌10例(1.3%)、MRSAとメタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の混合感染1例であった。施設別感染率は高いところで1.59%、低いところで0.16%と施設による差が大きく、平均は0.56%であった。性別では男性が70%、女性が30%であった。年齢別では

70歳代が最も多く、ついで60歳代、80歳代が多かった。60歳以上が67%、50歳以上が80%を占めた。診療科別では内科が最も多く、外科、脳神経外科、整形外科、循環器科の順であった。検体別の検出件数では、咯痰が最も多く、次いで膿、尿、糞便の順であった。ひきおこされた感染症としては肺炎が最も多く377例(44.6%)で、ついで手術創感染106例(12.5%)、皮膚・軟部組織感染70例(8.3%)、尿路感染69例(8.2%)の順にみられた。基礎疾患としては悪性腫瘍が最も多く203例(54.3%)で、循環器疾患が166例(44.4%)、次いで神経系疾患、呼吸器系疾患の順であった。

今後は疫学情報として以下の指標を提供することとなった。

1. 耐性菌罹患率
2. 診療科別推計罹患率
3. 性別年齢別推計罹患率
4. 耐性菌別罹患率

D. 考察

国立病院・療養所のネットワークを利用した薬剤耐性菌のサーベイランス手法としてはほぼ完全に近いシステムを構築出来た。九州だけでなく全国にわたる12施設の病院群から、薬剤耐性菌の情報を1年5ヶ月を越す継続的施行で経月的に把握できることがわかった。この情報を分析することにより、薬剤耐性菌の現状及び病院の特性や患者背景等の関与が判明した。現在もこのシステムは継続中であり、その情報の集積、分析は感染症予防対策の有用な資料となることが期待される。さらに国立病院等総合情報ネットワーク(HOSPnet)の利用は即時性があり、直近の情報を集めることが出来ることに特色があり、威力を発揮する。今後抗菌薬の有効性も含めて、集める情報の種類と質を向上させることも必要となるであろう。

E. 結論

薬剤耐性菌によるサーベイランスシステムとしての国立病院・療養所ネットワーク、特に全国約230の国立病院・療養所をつなぐコンピューターシステムである国立病院等総合情報ネットワーク(HOSPnet)の利用は、サーベイランスシステムとして大変有用であることが分かった。今回は試行として全国12の国立病院・療養所で実施したが、今後更に全国規模に施設数をふやしたサーベイランスへ発展させる計画であり、その成果が期待される。

F. 研究発表

1. 学会発表

国立病院・療養所における薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステム構築の試み、第15回日本環境感染学会、2000,2.19, 大分

厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症 研究事業)

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、
特に検査部を中心とした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 山口恵三 東邦大学医学部 微生物学教室 教授

研究要旨 我々は薬剤耐性菌の迅速な検出や抗菌薬の適正使用に必要な科学的根拠を得、また ICU などのデータベースとして利用するため、臨床検体からの分離された菌だけでなく、患者背景を加えることで感染症原因菌についても分離頻度や薬剤感受性の動向を年間を通して把握できるサーベイランスシステムの構築を目指している。そのためには、①収集できるデータの項目による施設の層別と、②コンバート用システムを用いて各施設のデータが自動的に共通データフォーマットに入力されるようにして省力化をはかること、が平成 10 年度の試行で必要であることが判明した。以上より、平成 11 年度は各施設の層別化と共通データフォーマットの作成を行うとともにコンバート用システムを各施設で作成することとした。なお、血液、髄液検体は施設の層別にかかわらず、データ項目のうち、患者背景に関するものは各施設でできるだけ収集することとしたが、将来的には全ての検体から患者背景が得られるようになると考えられた。

研究協力者 池 康嘉

群馬大学医学部微生物学教室
教授
太田美智男
名古屋大学医学部微生物学教室
教授
飯沼由嗣
名古屋医学部附属病院検査部
助手
渡辺邦友
岐阜大学嫌気性菌実験施設
教授
村上啓雄
岐阜大学医学部附属病院第一内科
助手
渡辺 彰
東北大学加齢医学研究所
呼吸器腫瘍研究分野
助教授
谷村 弘
和歌山県立医科大学附属病院第二外科
教授
一山 智
京都大学医学部附属病院病態検査学
教授

藤田直久

京都府立医科大学附属病院臨床検査医学
講師
松本哲朗
産業医科大学附属病院泌尿器科
教授
河野 茂
長崎大学医学部附属病院第二内科
教授
神谷 齊
国立三重病院
病院長
立澤 宰
国立小児病院感染科
医長
松本文夫
神奈川県衛生看護専門学校附属病院
名誉病院長
斧 康雄
帝京大学医学部微生物学教室
助教授
坂上賀洋
大阪市立総合医療センター
感染症センター
部長

砂川慶介
北里大学医学部感染症学教室
教授
稲松孝思
東京都老人医療センター感染症科
部長
嶋田甚五郎
聖マリアンナ医科大学微生物学教室
教授
永武 毅
長崎熱帯医学研究所
感染症予防治療分野
教授
横田俊平
横浜市立大学医学部附属病院小児科
教授
満田年宏
横浜市立大学医学部附属病院検査部
講師
小野寺昭一
東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科
助教授
岡田 淳
関東通信病院臨床検査科
部長
菅野治重
千葉大学医学部附属病院検査部
講師菅野治重

A. 研究目的

感染症に対するサーベイランスシステムの構築は、①院内感染のコントロール、②耐性菌の出現や流行の予測、などを行う上で欠くべからざるものであり、また、感染症の治療においても、エンピリックセラピーにおける抗菌薬の選択に対して大きな指針となる。

本来、このようなサーベイランスでは疫学情報をより精度の高いものにするために、それぞれの施設における感染症専門家(ICD、ICN など)がデータの収集にあたるのが望ましい。しかし、実際はマンパワーの欠如からごく一部の施設を除いて、多くの施設でこれを行うことはほとんど不可能である。したがって、このような状況下では、検査部に集積されるデータを利用したサーベイランスシステムを構築することが、目下のところより現実的な方法と考えられる。

現在、検査部を中心として行われている全国的なサーベイランスとしてはMEDISの抗生物質感受性調査が

あるが、調査期間が2週間、年2回と短期間で、また患者背景に関するデータが殆ど考慮されていないため、これをそのまま感染症のサーベイランスシステムに用いるには、①耐性菌や特定の菌による感染症の流行の早期発見が困難であること、②特定の菌が多数分離されても、臨床的な意義が不明であること、などの問題点があった。

このような観点から、我々はサーベイランスを年間を通して行い、また臨床材料からの分離菌の頻度や薬剤感受性の動向だけでなく、それに患者データを加えることで感染症原因菌の調査もできるシステムの構築を目標とした。

平成10年度の試行では、各施設から同じレベルで患者データと分離菌に関するデータを得るために共通の調査票を作成し、検査部で入手できないデータについては調査担当者が病棟へ直接赴いて調査したが、この方法では非常に大きなマンパワーと労力を要する作業になり、短期間(数日間)の調査しかできないことが判明した。

以上のことから、サーベイランスを継続して行うには検査部のルチンワークの一環として組み込まれたシステムを構築することが不可欠であるとの結論に達した。そのためには、①各施設同一のレベルでデータを収集するのではなく、ルチンワークで収集できるデータによって各施設を4グループに層別し、それぞれのグループ毎に収集日標を定めること、②サーベイランスに用いるデータは調査票形式ではなく、各施設のデータベースから直接一定形式のデータフォーマットに入力できるようにすること、が考えられた。

これらのことを踏まえて、平成11年度は各施設の層別化と共通データフォーマットの作成を目的とした。

B. 研究方法

①収集できるデータ項目による施設のグループ化(層別)

データ項目は表1に示すように、必須項目、炎症反応や基礎疾患名、推定感染症名の項目、薬剤の使用歴の項目、手術歴やデバイスの項目などがある。必須項目はサーベイランスに必要な基準なので、サーベイランスに参加する全ての施設が収集するようにする。各施設は表2に示すように必須項目のみを収集するグループ、必須項目と炎症反応のみを収集するグループ、必須項目と炎症反応、抗菌薬の使用歴のみを収集するグループ、必須項目と炎症反応、抗菌薬の使用歴に加えて手術名、手術日、デバイスの使用の有無なども収集するグループのどれかに振り分け、グループ

毎に決まっている項目は必ず収集するようにした。

表1. サーベイランスデータの種類の種類

収集項目
①必須項目：患者ID、患者生年月日、入院・外来の区分、診療科、検体提出日、検体名、分離菌名、薬剤感受性試験、(入院日、鏡検所見、菌量)
②CRP、WBC、(体温、基礎疾患名、推定感染症名)
③使用中の抗菌薬、(他剤の使用)
④手術名、手術日、デバイス

表2. サーベイランスデータによる施設の層別

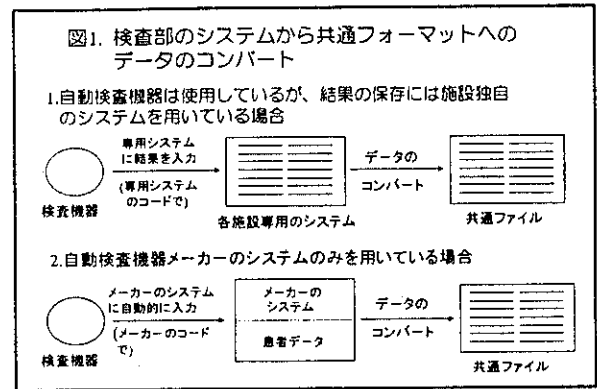
1) 必須項目 +	CRP WBC	+	使用中の抗菌薬	+	手術名 手術日 デバイス
2) 必須項目 +	CRP WBC	+	使用中の抗菌薬		
3) 必須項目 +	CRP WBC				
4) 必須項目					

②共通データフォーマットの作成

共通データフォーマットの作成にあたっては、各検査部でデータの保存が異なり、専用システムを用いている施設もあれば、自動機器メーカーのシステムを使用している施設もある。したがって、各検査部のデータを共通データフォーマットに入力できるようにするには各施設でコンバート用のシステムを作成する必要がある(図 1)。実際の共通データフォーマットの作成では固定長とし、項目名、開始位置、項目長、仕様を決定した。また、コード表が必要なものについてはコード表を作成した。コンバート用システムの作成では専用システムを使用している施設はその施設でコンバート用システムの作成を行い、自動機器メーカーのシステムを使用している施設では自動機器メーカーがコンバート用システムを作成した。

③構築したシステムの問題点の確認

コンバート用システムの作成時期は各施設で様々であるので、コンバート用システムの作成が完了した施設からそれを用いて各施設のデータが共通データフォーマットに入力されているかを確認した。



C. 研究結果

①収集できるデータ項目による施設のグループ化(層別)

23 施設中、病院組織の改編中である 1 施設を除く 22 施設で施設のグループ化(層別)を行った。必須項目と炎症反応、抗菌薬の使用歴に加えて手術名、手術日、デバイスの使用の有無なども収集するグループには東京都老人医療センター、岐阜大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野、東邦大学医学部附属大森病院の 5 施設が、必須項目と炎症反応、抗菌薬の使用歴のみを収集するグループには長崎大学医学部附属病院、産業医科大学附属病院の 2 施設が、必須項目と炎症反応のみを収集するグループには神奈川県衛生看護専門学校附属病院、和歌山県立医科大学附属病院の 2 施設が、必須項目のみを収集するグループにはその他の 13 施設が含まれたが、京都大学附属病院は必須項目だけでなく、抗菌薬の使用歴も収集可能であった。

②共通データフォーマットの作成

共通データフォーマットは検体単位になっており、分離菌に関するデータと検体を提出した患者のデータが各施設のシステムからコンバートされることで入力され、収集できない項目については共通データフォーマット上では空欄となるようにした。図 2 に共通データフォーマットの一部を示したが、表 3 に示す項目についてはコード表を作成した。なお、診療科コードの診療科名はすべて臓器別とした。

共通データフォーマットの項目は表 4 のとおりであるが、検査部から収集する項目のうち、分離菌については感染症の原因菌により近づいたものを収集しようという目的から、検体が喀痰の場合は Muller & Johns の分類や Geckler の分類の結果と食食像の有無、ある

いは定量培養における菌量についても入力できるようにし、また尿の場合は膿尿の有無および定量培養における菌量について入力できるようにした。なお、分離菌については1検体あたり5菌種まで入力できるようにし、薬剤感受性検査については1菌種あたり30薬剤まで結果が入力できるようにした。

③構築したシステムの問題点の確認

各施設のデータを共通データフォーマットにコンバートする際に判明した問題点は、共通データフォーマットのレコードの区切り方法が統一していない点と、共通データフォーマットの項目長どおりにコンバートができていない場合があるという二点であった。

図2. 共通データフォーマット(一部抜粋)

No	項目名	開始位置	項目長	仕様
1	1 患者基本データ			
2	調査対象	1	1	1 検査部 2 国立病院 3 ICU
3	施設コード	2	5	医療機関コード 備コード2桁、地3桁
4	科	7	15	15/バイト
5	入院日	22	8	YYYYMMDD
6	性別	30	1	M:男 F:女
7	生年月日(西暦)	31	8	YYYYMMDD(例19990708)
8	入院外来	39	1	1:外来 2:入院
9	検査科	40	3	別添資料3-1「診療科コード」参照
10	検査	43	15	自由入力(英数字のみ)
11	検査の目的	58	1	1:1検体 2:新規感染症 3:7日-7日
12	2 感染症データ			
13	感染症名	59	9	別添資料3-2「疾病分類コード」参照
14	感染症 ICD-10	68	5	ICD-10
15	体温	73	4	□□□□(小数点固定)
16	白血球数	77	6	□□□□
17	CRP(任意)	83	5	□□□□□(小数点固定)
18	C反応性	88	1	1~2:と 3~4:++ 5:+++
19	3 抗感染データ			
20	抗感染投与の有無	89	1	1なし 2あり 3不明
21	(1)抗感染薬名	90	4	別添資料3-3「抗感染薬コード」参照
22	(2)追加投与の1日投与量	94	7	□□□□□□□(小数点固定)
23	(3)抗感染薬の投与量単位	101	1	1:mg 2:mg

表3. 共通データフォーマットのコード表

1. 診療科コード
2. 疾病分類コード
3. 抗感染薬コード
4. 放射線(手術)部位コード
5. 検査材料コード
6. 菌名コード
7. 薬剤感受性検査測定法コード

表4. 共通データフォーマットの項目

1. 患者基本データ
調査対象、施設コード、ID、入院日、性別、生年月日(西暦)、入院外来、診療科、病棟、検査の目的
2. 感染症データ
感染症名、体温、白血球数、CRP
3. 抗感染薬データ(20薬剤まで)
抗感染薬投与の有無、抗感染薬名、抗感染薬の1日投与量、抗感染薬の投与量単位、抗感染薬投与日数、投与方法
4. 基礎疾患等に関するデータ(3疾患まで)
基礎疾患名、免疫抑制剤使用歴(過去1カ月以内)、ステロイド使用歴(過去1カ月以内)、抗感染薬使用歴(過去1カ月以内)、放射線治療歴(過去1カ月以内)、放射線治療部位、手術歴(過去1カ月以内)、手術部位、透析の有無
5. デバイスデータ
膀胱尿路カテーテルの有無、中心静脈カテーテルの有無、SGカテーテルの有無、末梢血管カテーテルの有無、ドレーンの有無、ドレーン部位、気管内挿管の有無、人工材料の有無、人工材料の種類、経鼻経管栄養の有無
6. 検体データ
検査材料名、検体提出日(受付日)、検体採取日、Muller & Johns分類の有無(嗜菌)、Muller & Johns分類による評価、Geckler分類の有無(嗜菌)、Geckler分類による評価(嗜菌)、食肉像の有無(嗜菌)、培養されている菌の種類、膿尿の有無評価法の種類(尿)、膿尿の有無、培養結果陽性・陰性の評価
7. 分離菌データ(5菌種まで)
菌名、菌量測定法、菌量、菌起炎性、薬剤感受性検査の抗感染薬名(30種類まで)、薬剤感受性検査の検査方法名(30種類まで)、MIC、阻止円径、判定(SiP)、判定(-, +, ++, +++)

D. 考 察

「薬剤耐性菌による感染症のサーベイランス」の目的は今後増加が懸念される薬剤耐性菌による院内感染症に対して有効な対策を立てるため、薬剤耐性菌の現状とそれらの感染症の実態を把握することにある。そのためには薬剤耐性菌の実状を調査するだけでなく、それによる感染症患者の把握も必要となる。また、現時点で耐性化していない菌であっても、将来耐性菌となる可能性が全くないとは断言できない。したがって、「検査部を中心としたサーベイランス」では病院で分離された薬剤耐性菌を含む全ての分離菌および全ての感染症患者を対象としなければならない。

しかし、そうすると「検査部を中心としたサーベイランス」で扱うデータは膨大なものになり、しかもサーベイランスという性格上、定期的にこれらのデータを収集する必要があるため、現状でサーベイランスを行うにはマンパワーの増強が不可欠と考えられた。それに代わる案としては各施設のデータが自動的に共通のデータフォーマットに入力されるシステムを構築することが考えられ、長期的展望に立った場合、コストの面からも望ましいと思われた。

実際のシステム構築にあたっての問題点は各施設でデータを管理しているシステムが全く異なるので、共通データフォーマットへのコンバート用システムの作成が各施設で可能であるかどうか、各施設で差のみられるデータ項目をどのような基準で収集するのか、ということの二点であった。

各施設におけるコンバート用システムの作成は、予想されたことではあるが、それぞれの施設の事情により、容易に作成できたところもあれば、現時点でも着手できていないところがあり、様々である。次年度の4月1日の事業化までには10施設がコンバート用システムの作成を終了し、作成中である6施設のうち5施設が夏までに完成予定である。また、全国的なサーベラ

ンスを目標とするところから、技師会所属の施設にも参加を呼びかけたところ、4施設が次年度の4月1日までにコンバート用システムの作成を終了して、事業に参加することとなった。しかし、その一方で、コンバート用システムの作成が困難である施設が4施設みられた。これらの施設に対しては、検体数が比較的少なく、また菌が分離された場合に起炎菌であることが多いといった観点から、血液、髄液の検体について、検査部で得られる情報を共通データフォーマットに直接入力することで事業化の際に参加が予定されている。なお、全国的サーベイランスという点から現在の参加施設の分布状況を見てみると、関東、中部、関西に集中しており、北海道、東北、北陸、四国地方には1施設もみられていない。したがって、今後は特にこれらの参加施設のない地域から参加できる施設を発掘していく必要があると考えられた。

第二の問題点に対しては、全施設を収集できるデータ項目によって4グループに分け、そのグループ毎に最低限収集する項目を定めた。共通データフォーマットへの変換にあたっては、各施設で収集できない項目については空欄で処理することとした。なお、次年度の4月1日の時点でコンバート用システムが完成、あるいは作成中である施設のうち、検査部グループでは16施設中9施設で、技師会所属の施設では4施設中3施設で、患者データとして、最低でも炎症反応については共通データフォーマットに入力される予定となっている。この患者データの共通データフォーマットへの入力については、検査部で患者データが収集できない施設では、まず収集できるように各病院のデータ管理システムを変更しなければならず、それにはコスト的な面、あるいは倫理的な面から病院全体のコンセンサスを得なければならない。したがって、現在、分離菌に関するデータのみ収集している施設が患者データも収集できるようになるには、もう少し時間がかかるものと考えられた。

E. 結 論

検査部でのサーベイランスをより意義のあるものとするため、患者データをできるだけ加え、しかも通年を通してできる方法を考えた。各施設で得られるデータの項目は様々であるので、得られるデータの項目によって4グループに層別し、それぞれの収集目標を定めた。また、省力化を計るため、各施設のデータが自動的に共通データフォーマットに入力されるシステムの構築を目指した。なお、血液、髄液検体については患者情報を共通データフォーマットにできるだけ加えるよ

うにした。現在、システムを作成した施設から実際に運用し、問題点の確認と改善を計りつつある。

薬剤耐性菌出現の監視サーベイランスシステムの構築 —多剤耐性結核菌と血液培養由来菌株を対象にして—

分担研究者 山根 誠久 琉球大学医学部 臨床検査医学講座

研究要旨 Rifampicin と isoniazid に耐性の多剤耐性結核菌の拡がりを監視する目的で、我々が新たに実用化した微量液体希釈法で最小発育阻止濃度を定量する BrothMIC MTB を用い、九州地区で結核の初回診断、初回治療患者に由来する結核菌での薬剤耐性を解析した。多剤耐性結核菌の頻度は欧米諸国と比べ未だ低率であり、2 株 (1.5%) のみであった。しかし結核の一次選択薬剤とされる isoniazid, ethambutol, pyrazinamide の耐性頻度は 10% を越えていることから、今後の注意深い監視が必要であると考えられた。また南九州 4 県に分布する 25 施設から、血液培養に由来する菌株と患者背景情報を収集し、これらの菌株における薬剤耐性の監視サーベイランスを開始した。血液培養陽性者は 60 才以上の高齢者が主たる患者で、分離された菌種では *Escherichia coli*, *Klebsiella*, MRSA が多くを占めた。反面、酵母真菌、偏性嫌気性菌の頻度は期待した値より低率にとどまった。特に注目される耐性菌、vancomycin 耐性腸球菌、拡張型スペクトルβラクタマーゼ産生の菌株はまったく観察されず、特に問題視される薬剤耐性は認められていない。

A. 研究目的

(1) 多剤耐性結核菌

世界的に、rifampicin と isoniazid の一次抗結核剤に耐性を示す多剤耐性結核菌の拡がりが懸念されている。このような背景から、1994 年に発表された米国疾病管理予防センター、Centers for Disease Control and Prevention (CDC) からの勧告では、結核菌検査の迅速化が強く提唱され、特に薬剤感受性試験では検体採取から 30 日以内に結果報告することが求められている。既に我々は、米国の臨床検査標準化委員会、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) が勧告する Middlebrook 寒天培地を用いる agar proportion 法での薬剤感受性試験と互換性を持ち、施設内および施設間での成績再現性に優れ、培養 7 日間で判定可能な、Middlebrook 7H9 broth を用いる微量液体希釈法での薬剤感受性試験を開発した。この試験方法は世界的な標準法と高い互換性をもつことから、本研究ではわが国における多剤耐性結核菌の拡がりを初めて明らかにすることを目的とした。

(2) 血液培養由来菌株

血液培養に由来する菌株は、検体採取に伴う皮膚常在菌の混入を除き、分離検出されれば即病因的意義をもつ微生物であることが診断される。従って、血液培養は微生物感染症の“gold standard”とみなされている。本研究においては、九州地区の医療の前線に位置する医療施設で、どのような種類の微生物がどのような頻度で血液培養より検出され、どのような種類の薬剤耐性が現実に問題となるのか、定期的な監視体制を構築し、得られた検査情報を各医療施設へ還元していくことを目的とした。

B. 研究方法

(1) 多剤耐性結核菌

1. 収集した結核菌

九州地区で結核患者を収容する医療施設、10 施設において、初めて結核が診断された、あるいは初めて抗結核剤で治療された患者に由来する結核菌のみを収集し、試験対象とした。

また精度管理用菌株として、*M. tuberculosis* ATCC 27294、臨床材料由来の保存株、H-17、H-52、H-55 の計 4 株を使用した。

2. 試験薬剤

微量液体希釈法での薬剤感受性試験は、我々が新たに開発した BrothMIC MTB で実施した。以下の 8 剤を試験対象とした；streptomycin (SM), ethambutol (EB), kanamycin (KM), isoniazid (INH), rifampicin (RFP), levofloxacin (LVFX), sparfloxacin (SPFX), ciprofloxacin (CPFX)。各薬剤での感性・耐性判定は先に報告した判定ブレイクポイントに従った。

また pyrazinamide (PZA) に対する感受性は、100 μg/ml 濃度を含む pH6.0 の Middlebrook 7H9 broth での発育の有無から定性判定した。

(2) 血液培養由来菌株

1. 収集した菌株

南九州地区 (熊本県、宮崎県、鹿児島県、沖縄県) に分布する医療施設、25 施設 (病院検査室 23、検査センター 2) において、平成 11 年 5 月より血液培養より分離されたすべての菌株を収集した。

2. 試験方法

収集された菌株は、それぞれの施設で採用している試験方法にて菌種同定を行い、さらに微量液体希釈法での試験から抗菌剤に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) を測定した。グラム陽性菌では 18 薬剤、グラム陰性菌では 19 薬剤について、それぞれ MIC を測定した。また βラクタマーゼ産生の有無についても試験した。

3. 収集した情報