

表 4 . HCV感染予防対策

1. 針刺事故者を定期的に最低1年間は経過観察し、肝機能 (GOT, GPT) を月1回検査する。
針を深く刺した場合など感染の危険が高い時は月2回行う。
 2. 肝障害が出現した場合は、HCVのウイルスマーカー、HCV-RNAを検査し、C型肝炎か否かを診断する。
 3. C型肝炎の場合、慢性化するか否か6ヶ月間程経過をみる。
 4. 慢性化の恐れのある時は、IFN療法を3～6ヶ月行う。
 5. 針刺事故後1ヶ月間IFN療法を行い、トランスアミラーゼの正常化、HCV-RNAの陰性化が得られない場合は、6ヶ月後より慢性活動性肝炎に準じたIFN療法を行ってもよい。
-

名古屋市立東市民病院 第2小児科
木戸内 清

医療機関での職業感染の予防対策のために、血液を介しての職業感染症の最大の原因となっている針刺し・切創事故(以下事故)について、厚生省「HIV感染症に関する臨床研究(木村班)」では、1996年の1年間のエイズ拠点病院調査に続いて、1997年(第2回目)の事故サーベイランスを行った。日本の針刺し事故の現状と対策として、この調査結果を紹介する。

調査対象359病院中225病院から回答が得られ(1996年の第1回調査と同じ回収率:63%)、その内5,108例の事故が解析可能であった。HIV感染症の事故37例、HCV感染症の事故2,455例、HBV感染症の事故673例であった。事故後のHIVの感染例はなく、HCVの感染例は8例であった(事故後のHCV感染率:0.3%)。212病院の平均事故報告件数は第1回調査と同じ4件/100床/年であった。事故報告指数を用いた推定事故報告率は15%~21%であり、第1回調査の12%~17%に比較して高くなり、報告率は改善したと思われる。第1回調査と同様な傾向が認められたが、翼状針の事故は25%から21%に減少していた($p < 0.001$)。リキャップ時の事故(25%)と使用后廃棄まで(20%)の事故は、第1回調査結果(それぞれ28%、23%)に比較して減少した($p < 0.01$)。一方、使用中の事故は第1回調査(18%)から24%に著しく増加していた($p < 0.001$)。使用中の事故は米国では最も多い事故状況(26%)であり、事故の予防対策を進めても防ぎにくい事故が多くを占めていると思われる。今回の調査でこの事故の率が増加してきたことは、他の予防し易い事故が減少したため、あるいは適切に事故が報告されるようになってきたためと考えられ、医療現場での安全衛生意識が高まってきたことを反映している成績と思われる。HCVと今後生じるであろうHIVの職業感染を予防するために、リキャップ禁止を医療の場で実際に行うことができるように、防御装置の付いた針器材の導入・開発と鋭利器材の使用直後に安全に廃棄できる体制作りを行政の課題として取り組む必要があると思われる。同時に、全国拠点病院で安全衛生委員会を定期的で開催し、科学的な事故サーベイランスと事故予防対策、事故後の管理を徹底するように行政指導することが必要と思われる。

I-5

針刺し事故予防対策の実際

名古屋市立東市民病院

杉原 優美

HCV・HIVなどの血液感染症の感染の重要性が、認識されてきた。当院の針刺し事故予防対策の実際について報告する。

当院における針刺しの実態は、93年度に誤刺事故による業務災害の申請が20件（医療従事者391名）に急増した。当院の安全衛生委員会のもとに誤刺事故対策専門部会を組織した。97年度7月EPINET報告書式として採用、専門部会の選任非常勤職員を採用、事故報告のコンピューター処理を開始、専門部会の1回/月の定例化とニュースの定期刊行を実施した。

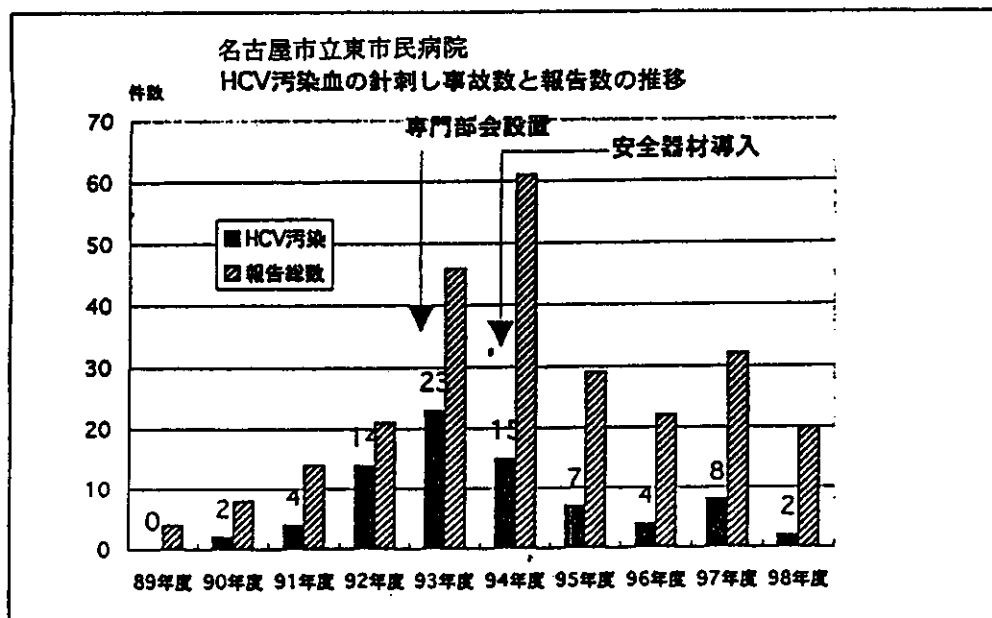
93年度10月事故把握を申し送り事項に決定した。94年度4月防御装置の付いた医療器材（翼状針、留置針、真空採血セット注射器）の導入開始（試験事業）した。

95年度4月事故予防対策を病院事業として実施、96年4月血液感染予防対策専門部会に改組し血液・体液の接触汚染対策の検討開始した。

89年以後10年間の事故総数とHCV汚染針刺し事故数の推移は、専門部会の活動後に事故報告は急増し、防御装置の付いた器材を導入した94年度は、61件まで増加し最高事故報告数となった。1年後の95年度は29件に半減し以後も減少し続けた。98年度には、20件の事故報告数になった。

一方、HCVの事故は93年度23件を最高に以後減少し98年度には2件、93年度23件の1/12に減少した。このHCV数の推移により、94年度には、当院の事故対策の効果が、出てきたと考えられる。

当院の事故予防対策の現状と今後の課題について紹介する。



I - 6

医療事故による感染と労災補償

愛知労働基準局 労災管理課
地方労災補償監察官 岡田 行史

1 労災保険制度の内容と目的

(1) 業務上の事由又は通勤による労働者の負傷、疾病、障害又は死亡に対して迅速かつ公正な保護をするため、必要な保険給付等を行うとともに援護等をするを目的としている。(公務員は別の制度の適用になる。)

(2) 業務災害の認定に際しては、事業主の支配下にあること(業務遂行性)に伴う危険が現実化したと認められること、すなわち、業務との間に相当因果関係(業務起因性)のある傷病であることが要件となる。

業務上の疾病については、①労働の場に有害因子が存在していること②健康障害をおこしうるほどの有害因子にばく露したこと③発症の経過及び病態が有害因子にばく露したことによると医学的に認められること等により判断される。

(3) 保険給付の手続き

療養(補償)給付たる療養の給付請求書(5号様式又は16号の3様式)を作成して医療機関経由で監督署へ提出する。

2 細菌等の病原体による感染症に係る労災保険の取扱いについて

医療従事者等が針刺事故等によりC型肝炎等の感染症に汚染された血液に接触した場合、その針刺事故等の段階では、業務上の負傷であり、その後に感染症等の発症が確認された段階で業務上の疾病と認定された場合とは区別して取扱われる。

(1) 血液等に接触した場合の取扱い

① C型肝炎等に汚染された血液を含む注射針等により手指等を負傷したとき、あるいは既存の負傷部位、眼球等にHCV等に汚染された血液等が付着したとき。(汚染された血液等が単に皮膚に付着した場合は対象にならない。)

② 針刺事故等の段階では、その傷の消毒、処置等は労災保険給付の対象となるが、まだ発症していないので全ての治療が労災保険給付されるものではない。(予防的治療となる投薬等は労災保険給付の対象にならない。)

しかしながら、感染症等に汚染された血液に接触したことが明らか
な場合は、感染の危険が高いと判断され、発症した場合の業務上外
の認定に当たっての基礎資料として必要な場合もあることから、一
定の検査等も労災保険給付の対象としている。

- (2) 発症が確認されて業務上の疾病と認定された場合の取扱い
感染症等の発症が確認されて、潜伏期間等から判断して業務上の疾
病と認定された以降は、投薬、検査等、医学上必要な治療が労災保
険給付の対象となる。
- (3) 汚染事故にあった場合は、汚染源が抗原陽性血液であることの確認
及び汚染事故にあった状況等を記録して医療機関において備えてお
くことが重要となる。

様式第5号(変形) 労働者災害補償保険 裏面に記載してある注意
事項をよく読んで上で、
記入してください。

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0

標準字体で記入してください。

① 労働者 性別 年齢 3 4 5 0 0	② 業務別 1	③ 業種別 1	④ 保償 1	⑤ 受付年月日 年 月 日	⑥ 支給・不支給決定年月日 年 月 日
⑦ 労働者の生年月日 年 月 日					
⑧ 発症又は発病年月日 年 月 日					
⑨ 再発年月日 年 月 日					
⑩ 氏名 フリガナ					
⑪ 住所 町 丁目 番 号					
⑫ 災害の原因及び発生状況					
⑬ 指定病院等の名称 所在地 電話番号 郵便番号					
⑭ 傷病の部位及び状態					
⑮ 事業の名称 事業場の所在地 事業主の氏名 (法人その他の団体であるときはその名称及び代表者の氏名) 労働者の所属事業場の名称・所在地 (注意) 労働者の所属事業場の名称・所在地については、労働者が直接所属する事業場が一括適用の取扱いをしてい る支店、工場、工事現場等の場合に記載してください。					
上記により療養補償給付たる療養の給付を請求します。					
労働基準監督署長 殿 請求人の 氏名					
病 院 所 轄 出 発 所 病 診 療 局 局 長 職 務 者 請求人の 氏名					
支 不 支 給 給 付 決 定 決 議 書 調査年月日 復命書番号					

(物品番号 7210) 7.8

病院内ウイルス感染流行の主たる感染経路として、空気・飛沫感染と接触・経口感染があげられる。前者の例としては、水痘、麻疹、インフルエンザ、後者はロタウイルス、アデノウイルスなどがある。これら感染経路の相違により、病院内感染予防対策が全く異なる。空気・飛沫感染では、患者の別室への隔離が必須である。最も感染力の高いと言われる麻疹ウイルスでは、短時間病院外来と一緒にいただけでも、感染が成立する。また、感染予防対策にはウイルス排泄期間、感染率、潜伏期間、そのウイルス感染の重篤度、免疫不全患者への影響、治療法の有無など様々な要因が複雑にかかわってくる。本講義では、病院内ウイルス感染対策の必要な代表的なウイルス疾患について、その臨床像、疫学、感染対策などについて述べる。

1.水痘

水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）によっておこる。初感染が水痘、再活性化により帯状疱疹が生じる。水痘は主として小児の疾患であるが、最近では成人でも増えていること、成人では重症例が多いことに留意する。VZV は水痘発症の 2~3 日前から咽頭より排泄され主として飛沫感染で感染する。感染率が高いため、患者の十分な隔離が必要である。特に移植患者、化学療法を受けている患者、ネフローゼ症候群などが感染すると、しばしば重症化し適切な治療を施さないと死亡することもある。治療として、アシクロビルによる抗ウイルス療法が、接触後の発症予防としては水痘高力価 γ -グロブリン静注、水痘ワクチンなどが用いられる。

2.アデノウイルス

アデノウイルスは数十種類以上の血清型別があり、型別により異なった病像を示す。代表的病像としては、上気道炎、咽頭結膜炎（プール熱）、流行性角結膜炎、ウイルス性胃腸炎、出血性膀胱炎などがあげられる。

近年アデノウイルス 7 型による院内感染が相次いで報告されている。同型のアデノウイルス感染症は、胸水を伴う肺炎、中枢神経症状、血球貧食症候群など多彩かつ致命的な臨床経過をたどる。患者体液（だ液、尿、便）中にウイルスが排泄され、接触感染する。しばしば医療従事者を介して感染するので注意する。同疾患に対する特異的な治療法はなく隔離以外には有効な感染予防はない。また、しばしば臨床症状から診断することが困難であり、診断法も十分には普及していない。

バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin resistant enterococci (VRE), glycopeptide resistant enterococci (GRE))

群馬大学医学部微生物学教室
同 薬剤耐性菌実験施設
池 康嘉

はじめに

腸球菌は腸管常在菌で日和見感染菌である。近年、欧米において腸球菌が重症院内感染症の重要な原因菌として増加している。これは新たな薬剤耐性をもつ多剤耐性腸球菌の出現と拡がり、そしてそれらの耐性菌に無効な抗生物質を多く使用したことによる多剤耐性腸球菌の選択的増加と、重症の基礎疾患をもつ compromised host の増加などが原因と考えられている。腸球菌は種々の抗生物質に自然耐性であるだけでなく獲得耐性により高度薬剤耐性となる。その中で、バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin resistant *Enterococcus*:VRE)が院内感染の重要な原因菌となっている。VRE の多くは vancomycin のみならず感染治療のために先行使用した penicillin やアミノグリコシド系抗生物質にも高度耐性であるため、その感染症に有効な抗生物質が存在しないこともおこり得る。そのため VRE の増加は医療上重要な問題となり得る。

日本における VRE の分離

VRE 感染症の最初の報告は 1988 年に英国で、1989 年にフランスでそれぞれ報告されている。いずれも vancomycin が多用に使用された病院において分離されている。

我が国では 1996 年に 81 歳の女性の入院患者の尿から初めて VanA 型の高度耐性 VRE が分離された。この報告以来他に 3 施設 7 人の尿、腹水、便等から VRE が分離されているが、いずれもそれぞれの患者からの個別分離菌で院内感染や VRE による院内汚染は起きていない。

日本で分離される VRE の特徴は輸入鶏肉から高頻度に VRE が分離されることである。特に過去に養鶏において avoparcin を長期に使用した EU のフランス、タイからの輸入鶏肉から分離される。日本の養鶏においても avoparcin が約 6 年間使用されたがその影響は出ていない。

バンコマイシン耐性

グリコペプチド(glycopeptide)系抗生物質には vancomycin, teicoplanin, avoparcin があり、グラム陽性菌感染症に有効な抗生物質である。作用機構は vancomycin

において詳しく研究されているが、他の薬剤の作用機構も vancomycin と類似の機構と考えられている。グリコペプチド系薬剤おのおのの薬剤耐性菌は、それぞれ他のグリコペプチド系薬剤に交差耐性を示す。

Vancomycin は細胞壁の合成を阻害する抗菌剤である。Vancomycin の作用機構と耐性機構は、細菌の細胞壁合成と密接な関係がある。

バンコマイシン耐性遺伝子の中で、*E. faecium* BM4147 のバンコマイシン高度耐性(class A vancomycin resistance)遺伝子は生化学的分子遺伝学的に、最も詳しく研究されている。この遺伝子は、プラスミド pIP816(34kb)上にあるトランスポゾン(転移遺伝子) Tn1546 (10.85 kb)中に存在する(図1)。バンコマイシン耐性遺伝子は *vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanA*, *vanX*, *vanY*, *vanZ* の遺伝子からなるオペロン(複合遺伝子)で、*vanR*, *vanS* は *vanHAX* 発現のための調節遺伝子、*vanH*, *vanA*, *vanX* はバンコマイシン耐性のための構造遺伝子である。*vanH* 蛋白は酸化還元酵素で NADP(H)を酸化しピルビン酸を還元し D-lactate (乳酸)を生産する。*vanA* 蛋白は-D-Ala⁴ と D-lactate⁵ の結合酵素(ligase)で、*vanA* 蛋白により peptidyl(tripleAAs)-D-Ala⁴-D-lactate⁵ が形成される。*vanX* 蛋白は正常細菌の中で作られている D-Ala⁴-D-Ala⁵ を D-Ala⁴, D-Ala⁵ に分解する酵素で、この分離された D-Ala は、D-Ala⁴-D-lactate⁵ 合成のための基質となる。

バンコマイシン耐性の分類

獲得耐性によるバンコマイシン耐性菌はこれまで腸球菌においてのみ分離されている。腸球菌のバンコマイシン耐性はバンコマイシン耐性値と vancomycin 類似体 teicoplanin に対する耐性、または感受性によって A, B, C の3つのグループに分類されている(表1、表2)。そして、それぞれのグループの耐性遺伝子に関連するアミノ酸結合酵素(ligase)遺伝子として *vanA*, *vanB*, *vanC* 遺伝子が存在する(表1、表2)。

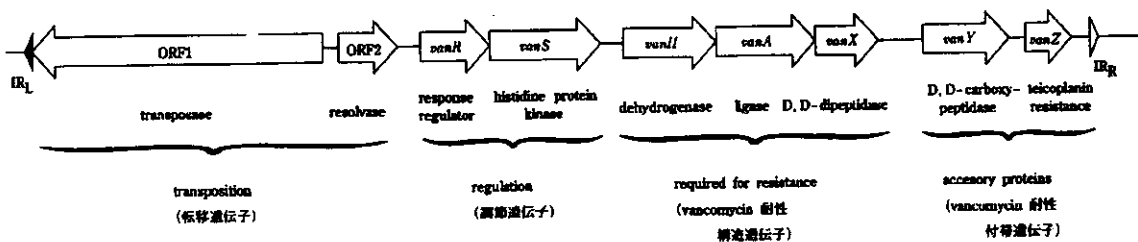


図1 pIP816 (34 kb) に含まれる vancomycin 耐性トランスポゾン Tn1546 (10,851 kb) の構造

表1 バンコマイシン耐性腸球菌の分類

class	関連耐性遺伝子	MIC (μg/ml)		耐性遺伝子の存在部位	耐性誘導	分離菌種
		バンコマイシン (vancomycin)	テイコプラニン (teicoplanin)			
class A	vanA	64~>1000	16~512	プラスミド	+	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>
class B	vanB	4~>1000	≤ 1	染色体又はプラスミド	+	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> <i>E. gallinarum</i>
class C	vanC	4~32	≤ 1	染色体	-	<i>E. gallinarum</i> (vanC-1) <i>E. casseliflavus</i> (vanC-2) <i>E. flavescens</i> (vanC-3)

表2 VREで合成されるペンタペプチド(pentapeptide) (細胞壁構成成分)

腸球菌	ペンタペプチド (5個のペプチド) の4, 5番目アミノ酸の結合反応	
vancomycin感受性腸球菌	$\text{D-alanine} + \text{D-alanine} \xrightarrow{\text{結合酵素 (D-ala-D-ala ligase)}} \text{D-Ala-D-Ala} \xrightarrow{\text{付加酵素}} \text{peptidyl-D-Ala}^{(4)}\text{-D-Ala}^{(5)}$	
class A VRE, class B VRE	$\text{D-alanine} + \text{D-lactate} \xrightarrow{\text{結合酵素 (vanA, 又はvanB 蛋白)}} \text{D-Ala-D-lactate} \xrightarrow{\text{付加酵素}} \text{peptidyl-D-Ala-D-lactate}$	
class C VRE	$\text{D-alanine} + \text{D-serine} \xrightarrow{\text{結合酵素 (vanC 蛋白)}} \text{D-Ala-D-serine} \xrightarrow{\text{付加酵素}} \text{peptidyl-D-Ala-D-serine}$	

国立感染症研究所 細菌・血液製剤部
荒川 宜親

β -ラクタマーゼの産生は、細菌が各種の β -ラクタム薬に耐性を獲得する最も主要な耐性機構である。現在、院内感染症や術後感染症の原因となる細菌は、ほぼ例外なくプラスミド性または染色体性のペニシリナーゼやセファロスポリナーゼを産生している。

★ β -ラクタマーゼの種類

β -ラクタマーゼは、分子構造上セリン- β -ラクタマーゼとメタロ- β -ラクタマーゼに大別される。

セリン- β -ラクタマーゼとしては、*Klebsiella pneumoniae* が染色体依存性に産生する LEN-1 型ペニシリナーゼやプラスミド性の TEM-1、SHV-1 型ペニシリナーゼ、さらにそれらから派生した ESBLs と呼ばれる拡張型基質特異性を示す変異型 β -ラクタマーゼ、一方、AmpC 型セファロスポリナーゼや OXA-型 β -ラクタマーゼ等々が含まれ、非常に多様性に富む。

メタロ- β -ラクタマーゼとしては、*Stenotrophomonas maltophilia* が染色体依存性に産生する L1 型メタロ- β -ラクタマーゼや一部の *Bacillus cereus* が産生するメタロ- β -ラクタマーゼなどが古くから知られている。最近、プラスミド性に IMP-1 型メタロ- β -ラクタマーゼを産生する *Serratia marcescens* や *Pseudomonas aeruginosa* が国内各地から分離され、専門家の間で警戒されている。また、イギリスやイタリア、シンガポールなどでも IMP-1 を産生する株が分離されるなど、国際的に蔓延する様相を示している。

★ 臨床的に問題と考えられる β -ラクタマーゼ

● IMP-1 メタロ- β -ラクタマーゼ (クラス B)

一部の *S. marcescens* や *P. aeruginosa* が産生し、その分離率は、それぞれ 4.4%と 1.3%程度と推定されている。IMP-1 を産生する株は、セファマイシン、カルバペネムに対しても全般的に耐性を示すことが多い。遺伝子は伝達性のプラスミド上に存在し、*Escherichia coli* や *K. pneumoniae* などの腸内細菌にも IMP-1 産生菌が見つかる。

● AmpC 型セファロスポリナーゼ (クラス C)

緑膿菌やエンテロバクター、セラチアなどのグラム陰性桿菌では、第三世代セ

フェム、セファマイシンに耐性を獲得した株が各地からしばしば分離されている。それらの耐性株では染色体依存性の AmpC 型セファロスポリナーゼの過剰産生や、一部のアミノ酸配列の変異などがみられる。また、プラスミド性に AmpC (MOX-1 など) を過剰産生する *K. pneumoniae* も国内外で分離されている。

● TEM-、SHV-由来 ESBL (クラス A)

欧米では、院内感染症の起因菌として TEM-、SHV-由来 ESBL を産生する *K. pneumoniae* や *E. coli* が問題となっている。国内でも散発的ではあるが、SHV-12 や TEM-26 などが分離されており、それらは CAZ などに高度耐性を示す。TEM-、SHV-由来 ESBL はクラバン酸により阻害される事が判別のポイントとなっている。

● KOXY 型 (K1 型) β -ラクタマーゼ (クラス A)

K. oxytoca が染色体性に産生する KOXY 型 (K1 型) β -ラクタマーゼはクラス A 型 β -ラクタマーゼに属するが、セファロスポリナーゼ的な基質特異性を示し、特にプロモーターの変異による過剰産生株は、アズトレオナムやセフォペラゾン、さらに阻害剤であるスルバクタムに耐性を獲得する傾向がある。また、それらは、TEM-、SHV-由来 ESBL と同様にクラバン酸により阻害されるため、自動検査装置などにより「ESBL 産生株」と誤判定されることもあり、識別が必要となっている。プラスミド依存性に KOXY 型 (K1 型) β -ラクタマーゼを産生する *K. pneumoniae* や *E. coli* も散見されている。

● Toho-1、CTX-M、MEN-1 型 β -ラクタマーゼ (クラス A)

アミノ酸配列上は KOXY に近いが、プラスミド依存性であり *E. coli*、*K. pneumoniae* などからしばしば分離されている。これらを産生する菌は CTX に耐性を示す場合が多い。クラバン酸により阻害されるため、TEM-、SHV-由来 ESBL と紛らわしい。

I-10

多剤耐性菌(III)

MRSA, ニューキノロン耐性菌、その他

名古屋大学医学部細菌学教室

太田 美智男

耐性菌はその耐性メカニズムから3種に分類される。

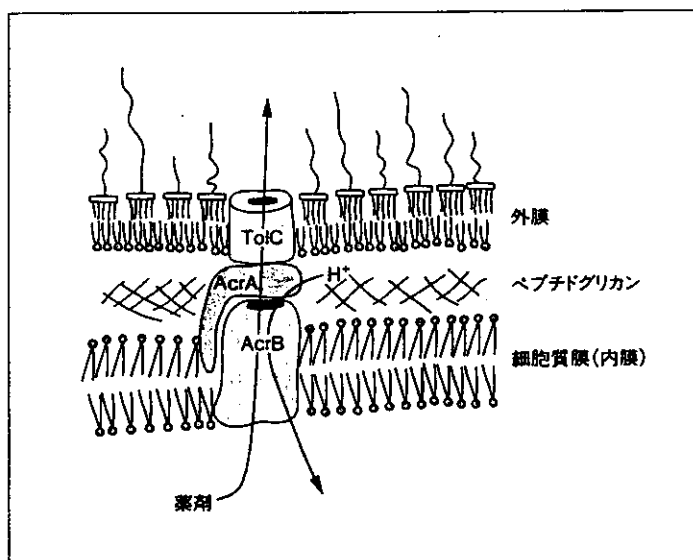
A 酵素による抗生物質の分解、修飾による耐性化

抗生物質の化学構造を酵素によって分解修飾して抗菌活性を消失させることによる耐性化である。 β -lactam 環を加水分解して開裂させる β -lactamase、アミノグリコシドアセチル化、アデニル化、リン酸化酵素などが代表的である。これらの酵素の多くはその遺伝子がプラスミド上にあつて、他の菌に伝達する。

B 膜透過性の変化による耐性化

抗生物質の多くは細菌の膜を透過して細胞質に入り、抗菌活性を示す。したがって膜透過性が低下したり、あるいは一度菌体内に入った抗生物質が膜における輸送蛋白によって菌体外に排出されることによって菌体内の濃度が低下し、菌の生存が可能になる。テトラサイクリン耐性は多くの場合このような排出蛋白によってテトラサイクリンが菌体外に排出されることによる。テトラサイクリン耐性遺伝子 *tetA* はプラスミド上に存在しトランスポゾン構造をとることが多い。グラム陰性、陽性菌を問わず細菌の染色体上にも各種の薬剤排出遺伝子が存在する。これらの染色体性薬剤排出系の基質特異性は低く、さまざまな構造の異なった薬剤を同時に排出することができる。したがってこれらの排出系の機能が亢進すると、多剤に同時に耐性化する。ただし耐性化の程度はそれほど高度ではない。染色体性薬剤排出系の例として大腸菌の AcrAB, EmrAB, 黄色ブドウ球菌の NorA などがある。

大腸菌排出ポンプ AcrAB-ToiC



C 標的部位の変化による耐性化

抗生物質の標的はそれぞれのグループの抗生物質によって異なる。例えばβ-lactam系抗生物質は細胞壁ペプチドグリカン合成酵素を標的としてその作用を阻害する。MRSAはこのペプチドグリカン合成酵素の一つとして PBP2' という新しい酵素ができ、この PBP2' がβ-lactam系抗生物質の作用を受けにくくそのために耐性化した黄色ブドウ球菌である。PBP2' は *mecA* 遺伝子の産物であり、*mecA* 遺伝子は外来性の遺伝子であって外から染色体上に入り込んだもので、突然変異でできあがった遺伝子ではない。*mecA* 遺伝子の発現の程度はβ-lactam に対する耐性度に反映し、菌株によって耐性度に違いがある。さらに、*mecA* 領域の近傍にはアミノグリコシド耐性遺伝子、ミノサイクリン耐性遺伝子などが存在するために、MRSA が多剤耐性となる。

最近のわが国の MRSA の特徴

- 1 バリエーションが少なくなり、特定のタイプ（コアグラーゼ II 型）の菌の分離頻度が高まっている。
- 2 高度耐性株の分離頻度が、施設によって異なるが 90% 以上にのぼる。
- 3 病原性は決して低下していない。
- 4 塩化ベンザルコニウムにやや耐性傾向の株が増加している。

標的部位の変化による耐性菌は MRSA だけではない。ペニシリン耐性肺炎レンサ球菌(PRSP)もまた、β-lactam の標的であるペプチドグリカン合成酵素が変わることによって耐性化している。最近多剤耐性結核菌が米国などで問題となっているが、抗結核剤に対する耐性はこれまでのところすべてそれぞれの標的部位の突然変異によるものである。例えば、リファンピシン耐性はその標的である RNA polymerase の変異によってリファンピシンの作用を受けなくなったものである。

キノロン剤は標的として細菌の DNA gyrase ならびに topoisomeraseIV に作用し、DNA 合成を阻害する。キノロン耐性化はこれらの標的酵素の変異による。また、薬剤排出系の亢進によっても耐性化するので、両方の耐性化機構が同時に起こると、細菌はキノロン剤に高度に耐性化する。DNA gyrase, topoisomeraseIV の耐性化は突然変異によるアミノ酸置換によって起こるので、一定の頻度で耐性菌が生まれてくることになる。しかしこの耐性は他に伝達しない。また、一般にフルオロキノロン1剤に耐性化した菌は他のフルオロキノロンにも耐性となる（交差耐性）。

Quinolone resistance-determining region, QRDR

Fluoroquinolone 耐性は多くの場合 *gyrA* 遺伝子の変異による。耐性に関する変異は遺伝子の 5' 端に近い 199-318（大腸菌 *gyrA* の場合）で起こる。これを QRDR 領域という。変異のなかで最も見られるのが Ser-83, Asp-87 コドンに関するものである。

第2日 10月10日(日)

講義 8:30~12:15

17:00~19:30

第4講義室

実習 13:00~17:00

第3実習室

第4実習室

II-1

薬剤感受性検査の標準化

(社) 日本臨床衛生検査技師会微生物検査研究班班長
防衛医科大学校病院検査部
長沢 光章

薬剤感受性検査は、細菌に対する有効な化学療法剤の選択のほかに MRSA 検出のためのオキサシリンのような耐性菌スクリーニング検出としても重要な検査である。

現在、日常検査として微量液体希釈法（自動機器）40%、Kirby-Bauer (KB) ディスク法 35%、昭和一濃度ディスク法 22%、栄研トリディスク法 3%で実施されている（平成 10 年度日本臨床衛生検査技師会・臨床検査精度管理報告より：1,146 施設）。

薬剤感受性検査の標準法として、本邦では日本化学療法学会の寒天平板希釈法、微量液体希釈法があり検査方法については標準法として制定し、ブレイクポイント／結果判定については敗血症、呼吸器感染症、尿路感染症に限って制定している。しかし、寒天平板希釈法およびブレイクポイントは日常検査では殆ど用いられていない。一方、米国では NCCLS の微量液体希釈法、KB ディスク法があり、検査方法およびブレイクポイントなどについて制定しており、本邦では 75%の施設で日常検査に採用している。しかし、日本と米国では使用薬剤の種類および投与量の相違などがあり十分な対応とはなっていない。

薬剤感受性検査の標準化には、大別すると①検査方法（希釈法／ディスク拡散法、接種菌量、薬剤濃度、使用培地、培養条件、判定法など）、②実施薬剤名（菌種、疾患、入外来別、クラスディスクなど）、③ブレイクポイント（菌種、臓器部位、疾患別など）が挙げられる。これらのうち、検査方法は学会または企業において標準化がなされているが、判定の相関はそれぞれの方法で異なる場合がある。さらに、実際の日常検査では精度管理の問題もあり同一方法でも全ての施設において一定の結果が得られていない現状である。薬剤感受性検査の標準化を考える上で、精度管理についても十分な考慮と実践が不可欠である。

また、近年問題となっている耐性菌について、NCCLS 法では MRSA、PRSP、VRE、ESBLs、BLNAR などの判定基準および解釈を制定しているが、他の方法では耐性菌スクリーニングのためのディスクを新たに作成したりしているが、すべての耐性菌に対応されていない実情である。しかも、日常検査法では最終確定が困難な場合があり遺伝子レベルでの確認も必要となっている。

今後、日本国内のみならず国際的な標準化が不可欠であり、最小発育阻止濃度（MIC）を基準とした標準化を目指す必要があると思われ、学会レベルでの見解が待たれる。特に、院内感染対策の見地から、日常検査における耐性菌のスクリーニング検出は簡便かつ迅速に検出できる検査方法の標準化および技術の確立が急務であると考えられる。

【感染症の診断】

感染巣を特定し、起因微生物を同定する。感染巣の特定なしには起因微生物同定のための検体として何を採取すべきか決められない。問診と身体所見も診断に重要な手がかりとなる。炎症所見は感染症に特異的なものではないが、重症度の判断や、治療効果の判定に参考となる。

起因微生物の決定は感染症の確定診断として重要であり治療方針の決定に不可欠であるが、これのみにとらわれることなく、問診や身体所見あるいは炎症の存在を併せて考えることが重要である。

【病原微生物の同定】

培養を行い生物学的特徴から診断するのが最も一般的な方法である。原虫などの大型微生物で培養法のない場合には特殊染色などにより形態から診断する。ウイルス感染症の診断として、病原体の抗原もしくは病原体に対する抗体を検出する方法がよく用いられる。近年、病原体の遺伝子の一部を検出する方法が開発された。DNA プローブ法や目的とする遺伝子の増幅を行う PCR 法がこれに相当する。迅速性、検出感度、特異性で優れているが、高コストや感度が高いことから偽陽性がしばしば生ずることが問題となる。カリニ肺炎、レジオネラ肺炎、抗酸菌感染症などにはとくに有用である。

【感染症患者の治療】

感染症は原因療法が可能な疾患が多い。したがって適切な治療の有無が予後を明確に左右する典型的な疾患である。原因菌の同定または推定、薬剤感受性成績、宿主の諸条件、薬剤の特性、副作用を勘案した治療が基本となる。

臨床の場では Bacteriological statistics を考慮した治療選択をする機会が多い。起因菌は感染巣、宿主の状態（基礎疾患の有無）、感染の成立場所（市中感染か院内感染か）により頻度の高いものがある程度限定されている。起因菌の種類や頻度は時代とともに変遷しやすく、施設の性格によっても異なるし、起因菌の薬剤感受性も変化がある。これらの諸条件を総合して治療内容を考えることが重要となる。

Clostridium difficile は抗菌薬の投与後に認められる下痢症/腸炎（抗菌薬関連下痢症/腸炎、antibiotic-associated diarrhea / colitis）の主要な原因菌である。本菌は偏性嫌気性菌であるため酸素の存在下では増殖しないが、芽胞のかたちで医療スタッフの手指を含む病院環境に生存し続け、院内感染を引き起こすことから問題となっている。

【*C. difficile* 起因性下痢症/腸炎】

C. difficile は無症候性キャリアーの消化管に認められることもあれば、中毒性巨大結腸や腸管穿孔を引き起こし患者に死をもたらすこともあり、幅広い病態を引き起こすことが特徴の一つである。内視鏡で偽膜形成が認められ偽膜性大腸炎 (pseudomembranous colitis, PMC)の診断がつけば、ほぼ本菌による感染症と考えられるが、偽膜形成が認められない *C. difficile* 性下痢症/腸炎も多く、診断には細菌学的検査が必要となる。

【入院患者における消化管定着と感染】

C. difficile の消化管保有率は、病院入院患者で高く、在院日数が長ければ長いほど *C. difficile* を獲得しやすいことが報告されている。一方で、*C. difficile* の消化管への定着、さらに *C. difficile* 性下痢症/腸炎の発症には、抗菌薬や抗腫瘍薬の使用以外にも、年齢、基礎疾患、緩下剤の使用や経管栄養施行等の医療行為を含めた宿主側の要因が大きく影響していることがわかっており、院内感染対策を考える上にはこの点からのアプローチも重要と考えられる。

【*C. difficile* による院内集団発生】

C. difficile による院内感染は、我が国では関心が低いが欧米では集団発生事例が多数報告され、重要視されている。タイピングは、同じ菌種に属す菌株間の差を解析することで、*C. difficile* による院内感染においても様々なタイピング法が感染源や感染経路の調査に応用されている。

一方、タイピングを用いた研究で、英国および米国では複数の院内集団発生が同じタイプの流行株 (epidemic strain) によって引き起こされていることがわかってきた。このような個々の施設における調査を越えた検討結果から、集団発生を起こしやすい *C. difficile* 菌株が存在するのではないかと考えられている。

【*C. difficile* 起因性下痢症/腸炎の検査法】

糞便中の *C. difficile* toxin A の検出キットが、やっと最近我が国でもいくつか利用できるようになった。疫学的調査には菌株が必要であること、toxin A 検出キットの感受性の問題などから、菌の分離培養も並行して行うことが勧められているが、検査室で毒素検出が可能となったことは検査面で大きな進歩である。個々の *C. difficile* 感染症例が適切に診断されることをまず第一歩として、院内感染の調査や予防対策への展開が期待できる。

1. はじめに

医療の進歩、優れた抗生物質の開発、医療環境の整備に伴い多くの感染症を人類は克服してきた。しかしながら、外科領域において、術後感染症は今日でもなお大きな問題である。感染症は、術後合併症のうちでも、最も頻度の高い合併症であり、多い施設で全手術症例の20%以上、少ない施設でも10%前後の発生率をみている。重症化した感染症は、重要臓器の機能不全、さらに多臓器不全を引き起こし、患者の予後を大きく左右する。また、あらゆる他の術後合併症の終末状態にも感染を合併していることが多く、感染症をいかにしてコントロールするかは、手術成績を向上させうるうえで重要な課題である。もちろん、最近の肝移植等の医療においても移植後感染症は、移植後の経過に影響する重要な要因である。

2. 外科的感染症と術後感染

外科的感染症とは、外科的治療を必要とする感染症ないし外科医が治療の責を負う感染症の総称で、一次性（原発性）感染と術後感染とに大別される。術後感染症は、1988年のthe Centers for Disease Control（CDC）の定義に基づき分類され、また手術部位に関わる感染症は、1992年に新たに surgical site Infection（SSI）と定義されている。すなわち、superficial Incisional SSIとは、皮切部表層の皮膚、皮下組織に局限して生じる創感染、deep Incisional SSIとは、切開部の深部組織（筋膜、筋肉）に発生する創感染、organ/space SSIとは、創部以外の手術操作の加わった部位、たとえば臓器や腹腔に発生した感染と定義される。Surgical site 以外の感染症としては、肺炎、尿路感染、腸炎、菌血症、カテーテル感染、胆道系感染などがあげられる。

3. 手術部位、術式と術後感染症

手術はその創の汚染度により、無菌、準汚染、汚染手術に分けられ、消化器外科のほとんどが準汚染手術と考えられる。上記 superficial Incisional SSIの発生率は、この手術創の汚染度や手術時間、患者の全身状態により異なると報告されている。

手術術式別の術後感染症の発症には、それぞれの臓器、部位に特徴的な合併症と深く関係している。たとえば、食道癌手術においては、術前の低栄養状態

に加え、開胸、開腹操作による長時間手術であり、消化器外科手術の中で侵襲が大きいものであるため、術後感染症のリスクは高いものとなっている。特に開胸操作および縦隔のリンパ節郭清等の影響による呼吸器合併症（肺炎）の発生率は高く、食道空腸吻合部の縫合不全に伴う感染も高率である。

当科では、上部および下部消化管、肝胆膵領域の消化器外科と甲状腺、乳腺、副腎等の内分泌科および肝臓に対する移植外科をその専門領域としているが、本講義ではこれらの領域における術後感染症について概説し、併せて症例のいくつかを提示したい。また、術後 MRSA 感染症、真菌感染症について、また、肝移植と感染症につき一部述べる。