

200/07/10

厚生科学研究費補助金  
新興・再興感染症研究事業

# 薬剤耐性菌の発生動向の ネットワークに関する研究 (H12-新興-20)

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 荒川 宜親

平成14(2002)年4月

平成13年度 厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究研究班 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	岩田 進	(社) 日本臨床衛生検査技師会	会長
	畝 博	福岡大学医学部 衛生学講座	教授
	岡部信彦	国立感染症研究所 感染症情報センター	センター長
	北島博之	大阪市立母子総合医療センター新生児科	部長
	小西敏郎	N T T 東日本関東病院 外科	部長
	進藤奈邦子	国立感染症研究所 感染症情報センター	主任研究官
	武澤 純	名古屋大学医学部 救急医学/集中治療部	教授
	宮崎久義	国立熊本病院	病院長
	山口恵三	東邦大学医学部 微生物学教室	教授
	吉田勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学教室	教授
	藤本修平	群馬大学微生物学講座	講師
主任研究者の研究協力者	川端敏之	ヒューマンサイエンス財団	リサーチレジデント
	柴田尚弘	国立感染症研究所 細菌・血液製剤部	研究員
	土井洋平	国立感染症研究所 細菌・血液製剤部	研究員
	山根一和	国立感染症研究所 細菌・血液製剤部	研究員
	加藤はる	国立感染症研究所 細菌・血液製剤部	主任研究官
分担研究者の研究協力者は各分担研究報告書で紹介			

## 目 次

I.	総括研究報告書		
	荒川宜親	-----	1
II.	分担研究報告書		
	岩田 進	臨床分離株の薬剤感受性成績調査および 各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究-----	9
	畝 博	手術部位感染のリスク評価に関する疫学的研究-----	3 6
	岡部信彦	感染症発生動向調査における薬剤耐性菌感染症 サーベイランス解析結果の還元・提供に関する研究-----	4 0
	北島博之	厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 新生児集中治療室（NICU）における院内感染対策 サーベイランスに関する研究-----	4 4
	小西敏郎	手術部位感染（SSI）のサーベイランス -----	4 8
	進藤奈邦子	「院内感染対策サーベイランス」解析結果の 還元・提供に関する研究-----	5 4
	武澤 純	集中治療部の院内感染に関する臨床指標の研究-----	5 6
	宮崎久義	薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究-----	6 5
	山口恵三	「検査部門サーベイランス」の現状報告と問題点の検討-----	7 0
	吉田勝美	①院内感染対策サーベイランスにおけるpopulation at riskの評価 ～薬剤耐性菌感染症発生率についての疫学的検討～-----	7 8
		②ICU感染症サーベイランス事業の評価-----	8 9
	藤本修平	データの収集および集計方法の改善に関する研究-----	9 3
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	1 0 5
IV.	研究成果の刊行物・別冊		
V.	参考資料、その他		

1. 総括研究報告書  
(平成13年度)

## 薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究

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

最近、セラチアやエンテロバクター、緑膿菌による同時多発的血流感染症が、国内の医療現場で発生し死亡者も出るなど、これまでのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性超球菌(VRE)などの問題に加え、それら以外の様々な細菌による院内感染症が大きな社会的関心事となっている。各医療施設における院内感染対策を推進するため、わが国の医療現場で分離される細菌やそれらによる感染症の実態を把握することが求められており、厚生労働省により平成12年度から「院内感染対策サーベイランス事業（以下、事業）」が開始された。本研究班は、「事業」の円滑かつ有効な実施の為に必要な諸問題について検討し、実際の運用に必要な様々な助言や支援を行った。

具体的には、検査部門サーベイランス、集中治療(ICU)部門サーベイランス、全入院患者部門サーベイランスの各部門について、参加各医療施設から提出されたデータの形式や内容のチェック、集計方法の検討、集計結果のチェックが、各サーベイランス部門毎にそのワーキンググループや研究協力者等により実施された。また、本事業を側面から補強する個別の研究として、薬剤感受性試験法の精度管理技術の向上のための薬剤感受性の状況調査、サーベイランスデータの点検に必要なソフトの開発、収集データの疫学的な検討、疫学的解析の為にコンピュータシステムの活用、ホームページを通じての解析結果の還元方法の検討、外科手術部位感染症(SSI)部門サーベイランスの検討、新生児集中治療(NICU)部門サーベイランスの検討、データベースの点検方法やデータ解析の効率化に関する研究などが実施された。

### 分担研究者

岩田 進（社）日本臨床衛生検査技師会 会長  
畝 博 福岡大学医学部 衛生学講座 教授  
岡部信彦 国立感染症研究所 感染症情報センター  
センター長  
北島博之 大阪市立母子総合医療センター  
新生児科 部長  
小西敏郎 NTT東日本関東病院 外科部長  
進藤奈邦子 国立感染症研究所 感染症情報センター  
主任研究官  
武澤 純 名古屋大学医学部  
救急医学/集中治療部 教授  
宮崎久義 国立熊本病院 病院長  
山口恵三 東邦大学医学部 微生物学教室 教授  
吉田勝美 聖マリアンナ医科大学  
予防医学教室 教授  
藤本修平 群馬大学医学部微生物学 講師

### A. 研究目的

1980年代より、MRSA や VRE など様々な薬剤耐性菌が出現し、院内感染症や血流感染症、術後感染症等の起因菌として医療の現場を脅かす主要な要因の一つとなっている。また、近年では、セラチア、エンテロバクター、緑膿菌などによる同時多発性血流感染症が国内各地の医療機関で発生し、死亡者も出るなど、院内感染症は社会的に重大な関心事となっている。院内感染症は、MRSA などの薬剤耐性菌による場合が多く、国際保健機構(WHO)や米国疾病対策センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)は、各種の抗菌薬に耐性を獲得した細菌が全世界的な規模で広がりつつある現状に対し注意と対策を喚起するため、様々なレベルの警告を発している。例えば、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、監視と対策の強化のため、WHO の 2000 年のレポートで「Overcoming Antimicrobial Resistance」が取り上げられ、薬剤耐性菌の問題は医療施設内のみの問題ではなく、地球規模の問題として提起されつつある。

既に、欧米や我が国のような「医療先進国」では、血液疾患治療、癌治療、臓器移植などの先端医療や高度医療を実施する上で、医療施設内で二次的に発生する感染症、特に薬剤耐性菌による感染症は医療の実施に対し大きな障碍となっており、耐性菌や院内感染症の問題を避けては通れない状況となりつつある。この問題に対し実効ある対策を立てるためには、各々の医療施設で分離される薬剤耐性菌やそれらによる感染症の実体や発生动向を正確に把握することが不可欠である。そして個々の医療施設の状況を比較対照とする際の全国的な平均値的指標・基準となるデータを確保するための「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。既に、米国では CDC が中心となり 200 余施設の医療施設の参加で米国内院感染サーベイランス (National Nosocomial Infection Surveillance: NNIS) を実施している。その他、ベルギー、オランダ、英国、フランスなど医療先進国でも同様なサーベイランスシステムが検討されたり構築されつつある。

我が国は、国際的にみた場合、これまで抗菌薬の開発の先頭に立ってきたため、カルバペネム、ニューキノロンなど海外では未だ一般的ではない新規抗菌薬が多数臨床現場で使用されてきた経緯もあり、それら新薬等に対する耐性菌の出現と広がり、ある面では「先進的」な部分が見られ、医療施設内で分離される細菌の状況は、欧米と異なった様相を示している部分も多く存在する。そこで、我が国の現状や実態に即した「院内感染対策サーベイランスシステム」の構築が急務となっており、平成 12 年度より厚生労働省により「院内感染対策サーベイランス事業」（以下、「事業」

とする）が開始されたため、本研究班は、その「事業」を側面から支援する事を主要な目的として研究を行った。

## B. 研究方法

平成 9 年度～平成 11 年度の「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」（主任研究者：荒川宜親）と「薬剤耐性菌症例情報ネットワーク構築に関する研究」（主任研究者：岡部信彦）における検討結果や試行を踏まえ、前述した如く、平成 12 年度より「事業」が厚生労働省により開始された。本研究班では、平成 12 年度に引き続き「検査部門サーベイランス」、「集中治療部門サーベイランス」、「全入院患者部門サーベイランス」の 3 つのサーベイランス部門について、各々随時会議を持ち、それぞれの実施や運営方法、データの集積、点検、解析、還元など様々な段階における検討やチェックを行った。

また、細菌検査、特に感受性試験法の精度管理法の向上を図るため引き続き「臨床分離株の薬剤感受性成績調査および各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究」が（社）日臨技の微生物研究班により行なわれた。

さらに、検査部門、ICU 部門、全入院患者部門の 3 つの研究グループ毎に、各グループに固有の問題や研究内容を検討する会議が個別に数回持たれた。また、各グループに共通する課題については合同の検討会議等が随時持たれた。

一方、ICU および検査部門グループで用いるデータ収集支援ソフトウェアの修正に関する助言を（財）医療情報システム開発センター (MEDIS) に行い改善を図った。

また、各分担研究者により「事業」を側面から補強するため、疫学的側面からの検討や、コンピュータシステムの有効利用に関する検討、データの還元方法に関する検討が引き続き行われた。さ

らに、新生児における感染症の発生動向の把握のための「NICU 部門サーベイランス」と術後感染症の把握のための「外科手術部位感染症 (SSI) サーベイランス」の 2 つを新たに「事業」に加え実施するための検討を行った。

(倫理的側面での配慮)

感染症の起因菌の種類や感受性試験結果に加え感染症患者の ID や生年月日、入院日、基礎疾患名、感染症名など患者個人の情報がデータベースに蓄積されるが、個人名は含まれず、したがって、中央のデータベースの情報から逆に個人を特定することはできない。しかし、データの管理と取り扱いについては、十分な配慮を行っている。

## C. 研究結果

### 1. データの集積と解析、還元方法に関する点検

#### a. データ入力支援ソフトの動作の点検

平成 9～11 年度の研究班での検討を踏まえ作成されたデータ入力や編集、修正のためのデータ「入力支援ソフト」の動作が正しく行われているかについて、「事業」を実施する中で各参加施設から寄せられた質問や指摘事項を整理し、MEDIS によりプログラム上のエラーが点検され修正された。例えば、各コードの重複の解消と追加、操作性の改善などの点での検討が引き続き行われた。

#### b. データの構造に関する点検

各施設から提出されたデータが、MEDIS のコンピュータ システムにより正しく読み取れるか否かなどの点検が行われた結果、以下のようなトラブルが確認されたため改善が行われた。

例 1) ICU 部門サーベイランスでは、一部の施設でデータの提出時に入力データが消えてしまうというトラブルが発生した。調査の結果、入力支援ソフトを一台のパソコンの中に複数常駐させたため、月を越えての集計が正しく行われていなかった事が判明し、改善を行った。

#### c. データの集計や解析に関する点検

データの集計用プログラムにおける様々なミスなどのため、検査部門などの集計結果には若干の問題点が認められた。

例 1) 平成 12 年度の修正でかなりの問題が解決したが、検査部門サーベイランスでは、感性、耐性の判定用アルゴリズムのミスなどから、集計された図表の一部に誤りなどが確認されたため、その原因を解明し修正を行った。

例 2) 集中治療部門サーベイランスでは、正確な解析を行なうため予後の記入が必要であり、3 カ月後に予後を補充したデータの提出を求めている。しかし、研究班用のデータベースの上書きミスで一部のデータがセンター側で消失してしまうというトラブルが発生した。しかし、当該施設からデータの再提出を求め、データベースを復旧する事ができた。

### 2. 各サーベイランス部門毎の検討

a. ICU 部門研究班では 18 の ICU の参加により、収集されたデータに基づいて院内感染に関する臨床指標を算出し、それに基づいて施設間比較を行った。ICU 部門のデータ解析は NNIS/CDC に準拠した感染リスクで調整された感染率、および、APACHE II による内部リスクによって層別化された標準化死亡比に対する、耐性菌/感性菌/非感染の影響を検討した。感染リスクで調整した感染率では肺炎が概ね NNIS の数値と同じであったが、尿路感染率や血流感染率に関しては本邦の ICU で低い傾向が見られた。薬剤耐性菌による感染は感性菌や非感染患者に比べて、患者転帰を約 1.8 倍悪化させていた。感染リスクで調整した感染率および APACHE スコアで重症度分類を行った上での院内感染の標準化死亡比への影響はどちらも施設によってある程度のバラツキがみられた。リスクで調整した感染率や、院内感染の標準化死亡比への影響は各施設の感染対策の客観的指標となり、今後、各施設での院内感染対策の強化に役立たせることが期待される。詳しくは、武澤 純 分担研究

報告書を参照。

b. 「全入院患者サーベイランス」では、国立病院・療養所のネットワークを用い、北海道から九州にわたる 26 施設の協力を得て研究を実施した。調査対象菌種は MRSA を含む 6 種の薬剤耐性菌とし、それらによる感染症患者情報を蒐集した。2001 年 1 月から 12 月までの情報については分析の後、各施設へ情報還元を行った。2001 年 12 月までの 12 ヶ月間の総入院患者数は 321,891 名、感染患者数は 1,933 名であった。内訳は、MRSA 1,636 例(90.29%)、多剤耐性緑膿菌 12 例(0.66%)、MRSA と多剤耐性緑膿菌の混合感染 10 例(0.55%)、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP) 141 例(7.78%)、メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌 9 例(0.50%)、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。施設別感染率は最高で 1.77%、最低で 0.11%と施設による差が大きく見られ、平均は 0.56%であった。VRE 感染は 3 例であった。MRSA 感染症は 75 歳以上、PRSP 感染症は 10 歳未満に多く、発症年齢に差があることが示された。詳細は、宮崎久義 分担研究報告書を参照。

c. 「検査部門サーベイランス」では、院内感染の問題に対して実効ある対策を立てるため、「事業」で収集された血液分離株と髄液分離株のデータについて調査と解析を行った。その結果、検体陽性率はほぼ一定で血液検体で約 11.8%、髄液検体で約 5.5%、全検体で約 11.1%であった。血液から分離された菌株の総数は 18,546 株で *S. aureus* の頻度が最も多く 20%で、次いで *E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、*Candida spp.*が、髄液検体から分離された 1,106 株では皮膚常在菌である *S. epidermidis* や *S. epidermidis* 以外のコアグラマーゼ陰性ブドウ球菌属(CNS)を除けば血液同様、*S. aureus* が最も多く 16.5%を占め、次いで

*S. pneumoniae* や *H. influenzae* などが上位を占めていた。また、米国臨床検査標準化委員会(NCCLS)の判定基準によれば *S. aureus* の 67%が MRSA であり、バンコマイシン耐性株は *S. aureus*、*Enterococcus spp.*ともにみられなかった。*S. pneumoniae* では 55%の株がペニシリン耐性株であった。なお、サーベイランス事業の今後の課題としては、データの精度向上と血液、髄液以外の検体についてのサーベイランスの実施が挙げられた。詳しくは、山口恵三 分担研究報告書を参照。

d. (社)日臨技による抗菌薬感受性調査として、平成12年、13年に医療施設の日常検査にて得られた薬剤感受性成績の収集および集計が行なわれた。また、臨床上重要な血液、髄液の培養陽性例について検出菌および若干の臨床背景について精査が行われた。

1 年間の薬剤感受性(耐性)の成績には、グラム陽性球菌では 2 年間に大きな変化は認められず、バンコマイシン(VCM)に明らかな耐性株は認められなかった。しかし、*S. pneumoniae* のペニシリンおよびマクロライドは耐性率に増加傾向がみとめられた。腸内細菌科では、薬剤耐性菌が多い *Enterobacter spp.*と *Serratia spp.*では第3世代セフェム系薬には 10~20%台、イミペネム(IPM)には 5%以下の耐性率であり、年次的には明らかな増加傾向は認められなかった。

血液培養陽性例は 2,069 株について集計し、上位検出菌種は CNS、*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、および *E. faecalis* であった。また、診療科別提出頻度および年齢別分布は、内科、外科および小児科から多く提出され、41歳以上の症例が多かった。

髄液培養陽性例は 994 株について集計し、約半数が *Staphylococcus spp.*で占められていたがその他の菌種は多岐に亘っていた。化膿性髄膜炎の主要



起炎菌である *H. influenzae* および *S. pneumoniae* はそれぞれ 78 株 (7.8%) および 51 株 (5.1%) 分離された。

尿培養、喀痰培養検出菌の薬剤耐性率は、ニューキノロン系抗菌薬において他の薬剤と比較し、耐性率の差が大きかった。詳しくは、岩田 進 分担研究報告書を参照。

## 2. その他の個別的調査・研究等

その他、薬剤耐性菌の発生動向の調査を実施する上で関連する重要な研究が行われた。

### a. 手術部位感染のリスク評価に関する疫学的研究

1999 年 4 月より 2001 年 8 月までにベッド数 850 の特定機能病院を対象として手術部位感染症のリスク評価に関する研究が行われた。手術手技別の感染率を見た場合、食道と大腸の手術の感染率が高く、また、感染のリスク因子としては、イレウス、創の汚染度、ASA physical assessment、および手術時間が高い値を示した。しかし、腹腔鏡手術などの内視鏡手術では、リスクは有意に低かった。詳しくは、畝 博 分担研究報告書を参照。

### b. population at risk についての検討

感染症の発生率を求める際、population at risk をどのようにとらえるかについて、全入院患者部門と ICU の研究班のデータを用いた解析が行われた。具体的には、国立熊本病院の 2000 年度全入院患者を対象集団として、1 入院を 1 risk とする場合、1 人 1 日入院を 1 risk とする場合の 2 通りの方法による薬剤耐性菌感染症発生率を比較して、両者の関連が調べられた。さらに、1 人 1 日入院を 1 risk とする発生率について、病床数と病床稼働率（簡便法）や各月 15 日時点の入院状況（準簡便法）を用いて入院人日を概算した場合の発生率と従来法による発生率が比較された。その結果、①1 入院を 1 risk とする発生率と 1 人 1 日入院を 1 risk とする発生率は院内感染対策サーベイランスの指標として有用である、②1 人 1 日入院を 1 risk とする発生率について、病床数と病床稼働率を用いる簡便法は

病院全体の動向の把握、各月 15 日時点の入院状況を用いる準簡便法は病院全体の動向のほか、性、年齢など属性別傾向の把握を目的として応用可能であると考えられた。一方、ICU のデータ解析から、APACH score・予測死亡率は ICU 転帰・退院転帰の予後予測に応用可能であり、転帰の予測は APACH score よりも予測死亡率がより適当と考えられた。感染症の有無は ICU 転帰には影響しないが、退院転帰には影響する事が確認された。詳しくは、吉田勝美 分担研究報告書を参照。

### c. 解析結果の還元方法に関する研究

国の感染症サーベイランス事業によって把握される薬剤耐性菌感染症について効果的な還元・提供方法が検討された。VRE 感染症、MRSA 感染症、PRSP 感染症、多剤耐性緑膿菌感染症について、それぞれの集計結果を可及的迅速に情報還元するには、インターネットによる配信が適当であり、インターネット上で定期的に PDF 形式で発行される「感染症週報」に集計結果を掲載した。バンコマイシン耐性腸球菌感染症については、検体の種類や耐性遺伝子型に関する情報も合わせて提供することとした。また、国の「院内感染対策サーベイランス」季報データから、院内感染対策において不可欠と考えられる情報を選択・加工し、インターネットを介して広く還元・提供する方法につき検討が行われた。検査部門からは、血液・髄液から分離された菌の分離頻度や薬剤耐性の状況について抗菌薬の適正使用の参考となりうる情報を、集中治療室部門からは、各種デバイス関連感染症と感染患者の予後に関する情報を、全入院部門からは、患者背景と耐性菌感染症の関連についての情報を、それぞれ還元・提供する構成とした。還元する情報については、専門家による検討を十分に行った上で、臨床におけるエビデンスとしてふさわしいものを選択した。また、インターネットを介する提供であることから、一般の理解を得やすいよう、周辺情報があわせて盛り込まれた。詳しくは、岡部信

彦、進藤奈邦子 分担研究報告書を参照。

d. 手術部位感染症(SSI)サーベイランス

SSI サーベイランス事業の立ち上げに関する検討が行われた。また、米国の CDC が中心となって進めている NNIS system を参考に、日本環境感染学会の事業として、日本病院感染サーベイランス (Japanese Nosocomial Infection Surveillance, JNIS) システムが構築され、1999 年より 10 病院の参加を得て疫学調査が開始され、おもに外科手術部位感染 (Surgical Site Infection, SSI) のサーベイランスが実施されてきたので、そのデータを用いて検討と解析が行われた。また、胃・大腸症例に対して再調査して SSI 発生のリスク因子が検討された。詳細は、小西敏郎 分担研究報告書を参照。

e. NICU 感染症サーベイランス

NICU 部門サーベイランスの立ち上げに関し、収集するデータ項目の検討などが行われ、その結果は、武澤班に提供され、NICU 部門サーベイランスで用いられる入力支援ソフトの作成に為、活用された。さらに、関連研究として NICU で治療される出生体重 1500 g 未満の極低出生体重児で問題となっている院内感染の実情を把握し、「事業」の円滑な運用に必要な効率良いプログラムを組むために、全国の主要な NICU 施設にアンケート調査が行われた。新生児医療連絡会会員の所属する 169 施設に調査用紙が送られ、90 施設から回答が得られた。そのうち極低出生体重児 (VLBW) の年間入院数が 20 名以上の施設で回答項目が満たされている 60 施設の内容について検討された。アンケート内容は VLBW の感染症例のリスト・NICU の規模や職員数・MRSA 感染症対策・一般細菌感染症対策に関してであった。集計結果と詳細は、北島博之 分担研究報告書を参照の事。

f. データの収集及び集計方法の改善に関する研究

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業のデータ収集及び集計方法の改善を目的とした研究が行われた。①検査部門、ICU 部門の厚生労働

省提出データの検証を行うために必要な、データ供覧、データ変換、及びデータ結合用ユーティリティプログラムの開発が行なわれ、これらのプログラムの有用性が確認された。②平成 13 年 1 月から 3 月に報告のあった検査部門データ 102,332 件を用いデータの検証が行なわれた。同一患者の同一感染症から繰り返し提出される菌の重複排除の方法が検討された。現在、集計の対象となっている全報告菌 6,203 株のうち、薬剤耐性の違いを配慮した場合でも 717 株が同一株として集計から排除されるべきものであることが判明した。重複して報告されている菌には、菌種の集積性があることが判明した。これらより、重複して報告している菌を排除して集計することが、データの精度を上げるために必要であることが判明した。詳細は、藤本修平 分担研究報告書を参照。

## D. 考 察

米国の NNIS system は、全米の 200 数十施設の参加により院内感染症のサーベイランスを実施している。欧州各国も、同様のシステムを構築しつつあり、オランダやベルギーでは電子化されたネットワークによりサーベイランスが進められている。我が国の医療施設はその規模や医療内容、情報管理システムが多様でありこれまで統一した形式に基づくサーベイを実施することは困難であった。しかし、平成 12 年 7 月から「事業」が開始され、実際に実施されつつある。しかし、NNIS がそうであったように、院内感染対策のためのサーベイランスの運用を行う上で様々なトラブルや改良すべき点が発生し、平成 12 年度は随時、修正が必要であったが、平成 13 年度は、検査部門、ICU 部門、全入院患者部門とも、事業の運用上では大きな問題点はほぼ解消し、細かい点の修正が行われた。この経験は、SSI 部門や NICU 部門サーベイランス部門用の入力支援ソフトを作成する際の参考として生かす事ができた。また今後、「事業」で

構築されたデータベースを利用して、研究班での詳細な解析を研究班毎に行う事になるが、そのためには、新たな解析ソフトやプログラムを作成する必要があり、その際にもその経験は参考として生かされ得る。

検査部門サーベイランスでは、将来的にはデータの取り込みを全自動化する方向を目指している。そのために、細菌検査システムの製造メーカーに対しサーベイランス用のデータファイル構造を公開し、その規格に適合した形式でデータを出力する機能を細菌検査システムに移植する事を依頼し、複数の製造者はその方向で対応を進めている。また、一方では、HL7 という国際規格に準拠して、国立大学付属病院の中で構築されつつある、国立大学共通ソフトウェア「感染症管理システム」により、「院内感染対策サーベイランス事業」用のデータを取り出す事も分担研究者である藤本らにより実現されつつあり、今後、自動化された「事業」の実現に貢献する事が期待されている。

しかし、現在、血液、髄液分離菌についての集計結果を見た場合、皮膚常在菌である *S. aureus* や表皮ブドウ球菌(*S. epidermidis*)、その他の CNS が上位を占めている。それらによる実際の敗血症や髄膜炎の実数は、報告件数の 2～3 割と推定されているため、平成 14 年度に検査部門研究グループによりその点に関する検討と解析を進める予定である。

ICU 研究グループでは、患者を重症度別に層別化した上で、感染症の有無、耐性/感性別に患者予後を比較検討しその影響を評価することを目指している。その結果、感染症を起こした場合は予後が悪く、さらにそれが耐性菌によるものの場合、在室日数や在院日数の延長と共に、予後が一層悪くなる事実が再確認された。平成 14 年度は、ICU サーベイランスで蓄積されたデータを用いてさらに詳細なリスク評価や死亡率に影響を与える因子について分析を行い、ICU における感染症発生率

の低下や予後の向上に貢献する要素を明らかにすることを目指して研究を行う予定である。

全入院患者サーベイランスでは、感染症の起原菌の圧倒的多数が MRSA によるものであることがあらためて確認された。しかし、多剤耐性緑膿菌や肺炎桿菌などのグラム陰性菌による感染症は、比較的稀となっている。しかし、正確な集計を行うためには、感染症の診断や耐性菌の判定基準について、再度、基準等を練り直し参加施設に周知徹底する必要があるものと考えられる。また、科別、性別、年齢別、基礎疾患別などの年間患者数などのデータを分母に置いて解析を行うことができれば、より詳細な解析が可能となるため、平成 14 年度は研究班参加施設において、そのような解析が可能か否か検討を行う予定である。

さらに「事業」の精度を向上させるためには、細菌検査・薬剤感受性検査の精度管理、感染症の診断基準の整備の 2 点が重要であり、引き続き平成 14 年度の検討課題とする予定である。

SSI 部門と NICU 部門のサーベイランスについては、それに必要な収集データ項目の抽出と整理、入力支援ソフトの作成が平成 13 年度に行われたが、時間の都合で試行と事業の開始は平成 14 年度に行われる事になった。また、データの還元も現在、進められている 3 部門とは異なり、半期毎に行い、公的な集計結果は年報で確定する事が検討された。さらに事業の円滑な運用の為には、事業で収集するデータと解析を必要最小限にとどめ、詳細な解析は研究班によって行う事が他の部門のサーベイランスの経験で得られているので、SSI 部門と NICU 部門のサーベイランスでもその方法を参考とする必要が有る。

その他、事業の推進と円滑な運用の為に平成 14 年度に引き続き検討が必要な項目を以下に列挙する。

1. 報告データのオンラインによる提出方法の検討
2. データ処理手順の迅速化

3.データベース管理と集計等の中央機能の充実

4.集計と点検作業の年間計画化

5.細菌検査の精度管理と検査技術の向上

6.感染症の診断基準の充実と改定

7.解析結果のオンラインによる還元方法の検討

また、各々の部門の研究グループでは、蓄積された膨大なデータを活用して詳細な解析を実施し、論文として発表する事を目指す必要が有る。

## E. 結 論

平成12年度から開始された「事業」の実施と運用を支援するための研究班活動が行われた。平成13年度も平成12年度に引き続き、「事業」の実施にあたり大小様々な問題が発生したが、研究班の助言と支援によりそれらは概ね克服された。今後、「事業」で収集されたデータを活用し、「事業」の質的な向上を支援する研究班活動に、より重点を置く段階に到達したと考えられる。

## F. 健康危機情報

全入院患者部門サーベイランスでは、院内感染症の起因为として MRSA が最も多いが、多剤耐性緑膿菌などによる感染症も散見されている。検査部門サーベイランスでは、血液、髄液分離菌で、大腸菌や肺炎桿菌、緑膿菌、セラチア、エンテロバクターなどのグラム陰性菌が上位に位置しており、院内感染症の起因为としてこれまで警戒されている MRSA や VRE と同様に、今後、これらのグラム陰性桿菌、特に多剤耐性を獲得した株に対し警戒と監視を強める必要がある。ICU 部門サーベ

イランスでも、耐性菌特に多剤耐性菌の感染症が患者予後を悪化させ、入院期間を延長させ死亡率を上昇させる事が確認されており、一層の警戒と対策が必要と考えられる。

## G. 研究発表

(分担研究者分については各々の報告書に記載)

### 1. 論文発表

Ike Y, Arakawa Y, Ma X, Tatewaki K, Nagasawa M, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S. Nationwide survey shows that methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains heterogeneously and intermediately resistant to vancomycin are not disseminated throughout Japanese hospitals. J Clin Microbiol. 2001 Dec;39(12):4445-51.

(本研究は、平成9年度の厚生科学特別研究事業の研究の結果を引き続き本研究班で検討し、論文として発表したものである。)

### 2. 学会発表

荒川宜親、グラム陰性菌におけるβ-ラクタム耐性、第49回日本化学療法学会総会 シンポジウム2：薬剤耐性菌の現状と今後の対応、横浜、2001年5月

荒川宜親、厚生労働省「院内感染対策サーベイランス事業」について、日本集中治療医学会第29回大会 シンポジウムS-N-3、岡山、2002年2月

## H. 知的所有権の取得状況

該当するものなし

## II. 分担研究報告書

臨床分離株の薬剤感受性成績調査および  
各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究  
—平成 12 年～平成 13 年調査の総括—

岩田 進・長沢光章・佐藤智明・阿部美知子・郡 美夫・犬塚和久・村瀬光春  
(社団法人 日本臨床衛生検査技師会)

研究要旨

平成 12 年、13 年における日常検査にて実施された薬剤感受性成績の収集および集計を全国の医療施設の協力を得て行った。また、臨床上重要な血液、髄液の培養陽性例について検出菌および若干の臨床背景について精査した。

1 年間の薬剤感受性（耐性）の成績には、グラム陽性球菌では 2 年間に大きな変化は認められず、VCM に明らかな耐性株は認められなかった。*S. pneumoniae* のペニシリンおよびマクロライドは耐性率に増加傾向がみとめられた。腸内細菌科では、薬剤耐性菌が多い *Enterobacter* と *Serratia* では第 3 世代セフェム系薬には 10～20% 台、IPM には 5% 以下の耐性率であり、年次的にも増加傾向は認められなかった。

血液培養陽性例は 2069 株について集計し、上位検出菌種は CNS, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, および *E. faecalis* であった。また、診療科別提出頻度および年齢別分布は、内科、外科および小児科から多く提出され、41 歳以上の症例が多かった。

髄液培養陽性例は 994 株について集計し、約半数が *Staphylococcus* で占められていたがその他の菌種は多岐に亘っていた。化膿性髄膜炎の主要起炎菌である *H. influenzae* および *S. pneumoniae* はそれぞれ 78 株 (7.8%) および 51 株 (5.1%) 分離された。

尿培養、喀痰培養検出菌の薬剤耐性率は、新キノロン系薬剤において他の薬剤と比較し、耐性率の差が大きかった。

A. 研究目的

化学療法の進歩に伴い感染症の様相も変貌を遂げてきた。なかでも薬剤耐性菌の出現とその台頭は、現在および将来の感染症治療にとって大きな問題となっており、薬剤耐性菌の動向を全国レベルで経年的に調査することは、きわめて重要なことといえる。

私共は全国の医療施設の協力を得て、日常検査にて実施された薬剤感受性成績の収集および集計を行い、また収集した株の薬剤感受性を測定して報告してきた<sup>1)~9)</sup>。今回は平成 12 年、13 年の 2 年間の成績をまとめたので報告する。

B. 研究材料および方法

本研究は以下の 4 種の調査より成るものである。すなわち、①各施設における 1 年間の薬剤感受性成績の集計；「薬剤感受性（耐性）成績調

査」、②血液培養陽性例の調査、③髄液培養陽性例の調査、④尿培養、喀痰培養検出菌の薬剤感受性（耐性）成績集計の調査である。調査方法の詳細は以下に述べる通りである。

1. 調査依頼およびデータ回収

病院長の承諾が得られた施設に対し、①「薬剤感受性（耐性）測定成績集計」、②「血液培養陽性例調査」、③「髄液培養陽性例調査」および④「尿培養、喀痰培養検出菌薬剤感受性（耐性）成績集計」データ入力用ファイルの入ったフロッピーディスクを送付した。データの回収はデータ入力済みファイルを E-mail にて受信または郵送によった。

2. 「薬剤感受性（耐性）成績調査」

薬剤感受性（耐性）成績調査の調査期間は、平成 12 年、13 年の 2 年である。各年において

それぞれの協力施設の検査室で薬剤感受性検査を実施した菌種のうち、表 1 に示した合計 31 種を対象菌種とした。また対象抗菌薬の組合せは菌種ごとに選択した。すなわち、表 2 に示した 10~25 種について菌種別、測定法別に解析した。

### 3. 血液培養陽性例の調査

平成 12 年 9 月の 1 ヶ月と平成 13 年 9 月の任意の 1 週間に実施した血液培養の陽性例について調査・集計した。平成 12 年は 211 施設、13 年は 39 施設のデータを集計した。

調査項目は患者属性（性別、年齢、入院・外来別、診療科）、分離菌種、薬剤感受性測定法、薬剤感受性成績、基礎疾患および IVH カテーテル留置の有無である。

集計項目は、1) 菌種別分離頻度、2) 入院・外来および診療科別内訳、3) 基礎疾患別内訳、4) 年齢別分布および 5) IVH カテーテル使用頻度などである。なお、同一患者からの同一菌種の複数回分離例は、1 例として集計した。

### 4. 髄液培養陽性例の調査

平成 12 年、13 年のそれぞれ 1 年間に各施設における髄液培養陽性例の検査成績および臨床的事項を調査した。調査項目は、患者属性（性別、年齢、入院・外来別、診療科）、検出菌種、薬剤感受性成績、基礎疾患である。集計に際し、同一患者からの同一菌種の複数回分離例は、1 例として集計した。

### 5. 尿培養、喀痰培養検出菌の薬剤感受性(耐性)成績集計の調査

尿培養、喀痰培養検出菌の薬剤感受性(耐性)成績調査は薬剤感受性(耐性)成績調査と同じ方法でデータの集計・解析を行った。

## C. 研究結果

### 1. 薬剤感受性(耐性)成績調査

薬剤感受性成績の集計結果を耐性率で比較して菌種別、測定法別に表 3~表 14 に示した。なお、NCCLS ディスク法および微量液体希釈法は NCCLS 法として一括して集計した。以下に全般的に耐性率の高い菌種、耐性化が問題となっている菌種について、菌株数の多かった NCCLS 法についてのみでみた。

#### 1) Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)

(表 3)

MRSA の  $\beta$ -ラクタム系薬以外の各種抗菌薬に対する耐性率は、アミノ配糖体系では GM は平成 12 年 46.4、平成 13 年 51%と約半数が耐性であった。ABK 耐性率は平成 12 年 4%で、平成 13 年 2.4%であった。その他の抗菌薬に対する耐性率では、EM と CLDM では 86~96%であった。MINO では 28.4~32.5%と平成 13 年でやや耐性傾向を示し、新キノロン系薬では 71~97%であったが、LVFX に対する耐性率は他の薬剤に比べて低かった。全体的には  $\beta$ -ラクタム系薬のほかアミノ配糖体系薬、マクロライド系薬、新キノロン系薬に多剤耐性の傾向であった。耐性率が低値であったものは VCM、ABK、ST 合剤で、特に VCM には耐性株は認められなかった。ST 合剤に対する耐性率は 1%以下であった。

#### 2) Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)

(表 3)

MSSA の  $\beta$ -ラクタム系薬に対する耐性率は、PCG と ABPC では 69~75%であり、セフェム系および IPM では CAZ 以外では平成 12 年は 4%以下であったが平成 13 年は 1%以下であった。GM、EM、CLDM、MINO に対する耐性率は、それぞれ約 16%、約 16%、6%以下、1%以下であった。新キノロン系薬耐性は NFLX を除いて 3~8%であった。なお、VCM 耐性株は認められず、ABK および ST 合剤に対する耐性率も 1%以下と低値であった。また、年次的に耐性率の大きな差は認められなかった。

#### 3) Coagulase-negative staphylococci (CNS)

(表 3)

CNS における耐性率は PCG および ABPC では 81~86%で、セフェム系薬では 41~79%であり、CZX は耐性率が下がり、CAZ は耐性率が上昇していた。IPM では 48%であった。GM および ABK に対する耐性率はそれぞれ 42%、2%以下であった。EM、CLDM に対する耐性率は 37~60%で、年次的に耐性率増加の傾向であった。また、新キノロン系薬に対する耐性率は 25~56%であった。耐性率が低値であった薬剤は *S. aureus* と同様、VCM と ABK のほか AMK、MINO、CP であり、これらは年次的にも耐性率の変化は認められなかった。

#### 4) *Enterococcus* (表 4)

*E. faecalis* の ABPC に対する耐性率は 2%以下であった。IPM は、2.6%から 6.9%と耐性率が増加していた。新キノロン系薬に対しては 22~49%

の耐性率であった。

*E. faecium* の ABPC に対する耐性率は 82~88% であり、IPM に対しても 76~81% が耐性であった。新キノロン系薬には 70~100% が耐性であった。

*E. avium* の ABPC に対する耐性率は 57% から 48% と耐性率が下がっていた。IPM には 33~35% が耐性であった。新キノロン系薬は耐性率が下がる傾向であった。

これら 3 菌種の VCM に対する耐性率は 0.3% 以下であった。

一方、*E. casseliflavus/gallinarum* では ABPC に対する耐性率は、19~23% であり、IPM には 20% が耐性であった。新キノロン系薬の耐性率は増加傾向であった。また、VCM 耐性率は 3% 以下であった。

#### 5) *Streptococcus* (表 5)

*S. pneumoniae* のペニシリン耐性は、希釈法では PCG の MIC によって判定され、17~20% が耐性であった。一方、ディスク法では MIPIC で判定され、61~65% が耐性と判定されていた。CTX に対する耐性率は 5% 以下、IPM に対する耐性率は 3% 以下と低かった。EM および CLDM に対する耐性率は 35~70% であり、耐性率が増加傾向を示した。新キノロン系薬では薬剤により耐性率に差が見られた。

*S. pyogenes* と *S. agalactiae* のペニシリン耐性率は 1% 以下ときわめて低率であった。また、EM および CLDM 耐性も 4~11% 以下と低かったが、*S. pyogenes* でやや増加の傾向であった。新キノロン系薬では OFLX、LVFX、に対する耐性率が最も低く 9% 以下であったが、CPFX の平成 12 年の耐性率は 20~40% と他の新キノロン系薬と比較し非常に高かった。

#### 6) *Neisseria gonorrhoeae* (表 6)

*N. gonorrhoeae* の PCG 耐性は 38% であった。MINO に対する耐性率は 3~6% であった。新キノロン系薬では OFLX、LVFX、CPFX で年次的に耐性率の増加傾向が認められ、平成 13 年はそれぞれ 56.4%、45.6%、63.0% であった。

#### 7) *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*,

#### *Haemophilus influenzae* (表 7)

*M. (B.) catarrhalis* の ABPC 耐性率は平成 12 年は 80% 以上であったが、平成 13 年は 10.8% であった。その他の  $\beta$ -ラクタム系薬に対する耐性率は 11% 以下と低値であったが、FMOX において

耐性率が増加をしていた。なお、CPZ/SBT と IPM には耐性株はほとんど認められなかった。MINO および EM には 2% 以下の耐性率であった。新キノロン系薬耐性は CPFX を除き、2% 以下であった。

*H. influenzae* の ABPC 耐性率は 16~20% であり、本年はやや耐性率が増加傾向であった。CTX および CAZ には 3% 以下と低い耐性率であった。MINO および CP 耐性はそれぞれ 3% 以下、2% 以下であった。また、新キノロン系薬に対する耐性率は、1% 以下と低率であった。

#### 8) ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (表 8)

*Pseudomonas aeruginosa* の抗緑膿菌薬に対する耐性率は 10~20% 台であり、年次的にも耐性率に変化は認められなかった。また、新キノロン系薬では NFLX の耐性率が約 13% と最も低く、他の 3 剤では 15~23% の耐性率であった。

*Burkholderia cepacia* および *Stenotrophomonas maltophilia* は共に各種の抗菌薬に対して耐性株が多かった。 $\beta$ -ラクタム系薬では、*B. cepacia* では CAZ の耐性率が最も低く 15% 以下であった。IPM は平成 12 年 46.4%、平成 13 年 20.2% と耐性率が大きく減少していた。一方、*S. maltophilia* では CPZ/SBT の耐性率が 30% 以下と最も低く、他の  $\beta$ -ラクタム薬では高い耐性率を示した。なお、IPM 耐性率は 95% 以上であった。アミノ配糖体系薬では両菌種ともに 72~95% と高い耐性率であった。新キノロン系薬は *B. cepacia*、*S. maltophilia* 共に LVFX の耐性率がそれぞれ他剤に比べて低かった。ST 合剤と MINO は両菌種共に比較的低い耐性率であり、ST 合剤には 8~12% の耐性率であった。MINO 耐性は *B. cepacia* では 19~25% であったが、*S. maltophilia* には約 2% 以下ときわめて低かった。

*Achromobacter xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* および *Chryseobacterium-Empedobacter-Myroides-Flavobacterium* spp. (*Flavobacterium* group) も、多くの抗菌薬に耐性のものが多かった。耐性率の比較的低値であった抗菌薬は、*A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* では PIPC、CAZ、CPZ/SBT、IPM、MINO で、15~34% であった。*Flavobacterium* group では MINO が 3% 以下であったものの、他の抗菌薬には高い耐性率を示した。

*Acinetobacter* spp. では、AZT には 34~36% の耐性率であったものの、他の抗菌薬には約 15% 以下の低い耐性率であった。なかでも MINO は 1% と最も低い耐性率であった。



## 9) 腸内細菌科 (表 9~11)

*Escherichia coli* と *Klebsiella pneumoniae* では、種々の抗菌薬に対する耐性率は低かった。*E. coli* における ABPC 耐性率は 26~27%であった。両菌種のセフェム系薬全体に対する耐性率は、9%以下であった。第 3 世代セフェム、AZT と IPM に対する耐性率は 2%以下であった。その他の抗菌薬では、アミノ配糖体系薬耐性は約 5%以下、MINO 耐性は 10%以下と低率であった。新キノロン系薬耐性は 12%以下での低い耐性率であった。

一方、*K. oxytoca* の成績は他の 2 菌種に比較して耐性率が高い傾向であった。すなわち、CEZ 耐性は約 25%、CPZ/SBT 耐性は 2 年間とも 7.4%、AZT 耐性は 6%から 11%と耐性率が増加傾向であった。なお、その他の抗菌薬については先の 2 菌種と同様の傾向であった。

*Enterobacter* spp. および *Serratia marcescens* は、*E. cloacae* では第 2 世代セフェム (CTM, CMZ) には 45~90%が耐性であった。オキサセフェム 2 剤 (LMOX, FMOX) にはそれぞれ 3~7%、28~68%が耐性であり、LMOX の耐性率が低かった。第 3 世代セフェムには 25%以下の耐性率であった。IPM 耐性は 3%以下であり、アミノ配糖体系薬では 5%以下、新キノロン系薬では 13%以下と低い値であった。また、*E. aerogenes* は *E. cloacae* に比べて全体に耐性率が低い傾向であった。*S. marcescens* は *E. cloacae* とほぼ同様の結果であった。

*Salmonella* spp. および *Citrobacter freundii* では、*Salmonella* は ABPC, CEZ, GM, AMK で平成 12 年から平成 13 年で耐性率が増加していた。その他の抗菌薬に対する耐性率は低く年次差も認めなかった。新キノロン系薬は耐性率の増加が増加傾向であった。*C. freundii* は CTM と CMZ には 40~45%の耐性率であった。オキサセフェム 2 剤では LMOX には約 2%の耐性率であったが、FMOX には約 43%と高かった。第 3 世代セフェムには 22~32%の耐性率であった。IPM 耐性は低く 2%以下、アミノ配糖体系薬耐性は 6%以下、新キノロン系薬耐性は 6~18%と低い結果であった。

*Proteus* spp. および *Morganella morganii* では、*P. mirabilis* では MINO を除いて種々の抗菌薬に対する耐性率は低かった。一方、*P. vulgaris* では本来耐性である ABPC, CEZ, CCL, CTM を除く他の  $\beta$ -ラクタム系薬に対する耐性率は低

かった。*M. morganii* は *P. vulgaris* とほぼ同様の傾向であった。3 菌種の新キノロン系薬耐性は平成 12 年の *P. mirabilis* の NFLX を除き、比較的低値であった。

## 10) *Bacteroides* spp. (表 12)

*Bacteroides* spp. (*B. fragilis* group) における AB 耐性率は、FMOX で耐性率が低下し、CPZ/SBT では耐性率が増加していた。CLDM は 32~33%が耐性であった。MINO には 5~6%が耐性であった。CP は 2%以下と低い耐性率であった。

### 2. 血液培養陽性例の調査

平成 12 年 9 月の 1 か月間に 211 施設で実施された血液培養および平成 13 年 9 月の任意の 1 週間に 39 施設で実施された血液培養のうち、同一患者で同一菌種分離例を除いた陽性例の分離菌株数は 2069 株であった。集計項目のうち、薬剤感受性成績は 1 年間の各施設の感受性成績集計結果とほぼ同様であったことから報告は割愛した。

#### 1) 分離菌種、入院・外来および診療科別頻度 (表 13)

表 13 に菌種別分離株数を入院・外来および診療科別内訳とともに示した。上位分離菌は coagulase negative staphylococci (CNS) 499 株 (24.1%)、*S. aureus* (MRSA および MSSA) 392 株 (251 株, 12.1%)、(141 株, 6.8%)、*E. coli* 203 株 (9.8%)、*K. pneumoniae* 127 株 (6.1%)、*P. aeruginosa* 101 株 (4.9%) および *E. faecalis* 78 株 (3.8%) などであった。外来由来は 67 株 (3.1%)、入院由来は 2002 株 (96.9%) で、診療科別では内科由来が最も多く 1035 株 (50.0%)、次いで外科 293 株 (14.2%)、小児科 141 株 (6.8%)、脳・神経外科 78 株 (3.8%) などであった。

#### 2) 基礎疾患別内訳 (表 14)

基礎疾患別内訳を表 14 に示した。基礎疾患の記載があったのは 614 株 (30.0%) の分離例で、1455 株の分離例は未記入であった。記載のあった 614 例の基礎疾患としては、消化器疾患、血液疾患、呼吸器疾患、次いで循環器疾患などが多く認められた。

#### 3) 年齢分布 (表 15)

年齢別分布は表 15 に示した。2026 株のうち年齢の記載があったのは 1986 株分離例で、1986 株中、181 株 (9.1%) は 15 歳までの患者から分離され、16~40 歳の年齢層から 165 株 (8.3%)、

41～60歳の年齢層から434株(21.9%)および61歳以上の年齢層から1206株(60.7%)が分離された。

#### 4) IVHカテーテル留置の有無 (表16)

IVHカテーテル留置の有無を分離菌種別に表16に示した。IVHカテーテル留置の有無に関する記載があったのは500株の分離例で、1569株の分離例は未記入であった。記載のあった500例のうち、IVHカテーテルが留置されていたのは220例(44.0%)、非留置280例(56.0%)であった。

### 3. 髄液培養陽性例の調査

#### 1) 菌種別分離頻度 (表17)

報告された髄液分離菌994菌株の菌種別内訳を表17に示した。最も多く分離された菌種はcoagulase negative staphylococci (CNS) の330株(33.2%)であった。またMRSA, MSSAもそれぞれ87株, 55株分離されており、*Staphylococcus* 属だけで全体の約50%を占めていた。

化膿性髄膜炎の主要な起炎菌である*H. influenzae*は78株(7.8%)、*S. pneumoniae*は51株(5.1%)であった。また*E. coli*も28株(2.8%)検出されていた。

#### 2) 年齢別分離菌種 (表18)

全分離菌種と年齢別内訳を表18に示した。*H. influenzae*の分離頻度は1歳未満で34.6%、1～6歳児では52.3%検出されており、全菌株の約90%が両年齢層から分離されていた。*S. pneumoniae*は15歳以下の小児科領域の患者で20株、成人では31株分離された。*E. coli*の分離例は64.3%が1歳未満の乳幼児であった。MRSAは3歳以下の乳幼児と40歳以上から、*P. aeruginosa*は高齢者から多く分離される傾向であった。

全体の年齢分布は1歳未満22.3%、1～6歳13.3%、41～70歳30.5%、71歳以上が11.6%であった。

#### 3) 診療科別分離菌種 (表19)

全分離菌種の診療科別内訳を表19に示した。脳神経外科由来が373株と最も多く、次いで小児科由来309株、内科由来118株の順であった。

### 4. 尿培養、喀痰培養検出菌株の薬剤感受性(耐性)成績集計の調査

#### 1) *Staphylococcus* 属

尿培養、喀痰培養から検出された*Staphylococcus*属のそれぞれの薬剤耐性率を表20に示した。MRSAでは2検査材料間に薬剤耐性率に差は認められなかった。MSSAではCAZで尿検出菌株の方が耐性率は高く、新キノロン系薬剤では逆に喀痰検出菌株の方が耐性率は高かった。CNSでは全体的に喀痰検出菌の方が耐性率は高く、特にβラクタム系薬剤、新キノロン系薬剤で著明であった。

#### 2) ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

尿培養、喀痰培養から検出されたブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌のそれぞれの薬剤耐性率を表21に示した。*Flavobacterium group*のPIPC耐性率は尿検出菌株で有意に高かった。βラクタム系薬剤は*B. cepacia*では喀痰検出菌株で耐性率が高く、*Achromobacter xylosoxidans* subsp. *Xylosoxidans*では尿検出菌株の方が耐性率は高かった。他の菌種(属)では大きな差は認めなかった。新キノロン系薬剤では*B. cepacia*のOFLX, CPFXは喀痰検出菌株の方が耐性率は高かったが、それ以外は尿検出菌株の方が耐性率は高かった。*P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *Acinetobacter* spp.のIPM耐性率は*P. aeruginosa*, *B. cepacia*では尿、喀痰検出菌株ともに約10%で、*Acinetobacter* spp.では尿検出菌株8.5%、喀痰検出菌株3.4%であった。

### D. 考 察

平成12年、13年の2年間における日常検査にて実施された薬剤感受性成績の収集および集計を全国の医療施設の協力を得て行った。今回はじめてデータの回収にE-mailを使用した。約60%の施設よりE-mailでデータが送信されてきた。今後は依頼時にもE-mailを使用していきたいと考える。

#### 1. 年間集計による薬剤感受性(耐性)成績調査

年間集計による薬剤耐性菌の動向調査は、各施設に菌種別の耐性率算出を依頼し、その成績を測定方法別に集計、解析した。

グラム陽性球菌については、*S. aureus*ではMRSAにおける多剤耐性の傾向には2年間に大きな変化は認められなかった。MRSA, MSSAともに耐性株の少ないとされるVCM, ABK, ST合剤では、VCMには明らかな耐性株は認められず、後2者についても耐性株は依然少数と思わ

れた。

CNS は今回も菌種にかかわらず一括して集計した。CNS には現在 30 種以上が含まれているが、菌種別に患者背景や材料別の分離頻度、薬剤感受性などに相違がみられることから、今後は特定の菌種に限定した集計の方がよいと思われる。しかし一方では、CNS は弱毒菌であることや施設によっては必ずしも菌種までの同定が行われていないことから、実際にはすべての施設から収集、集計することは困難と思われる。

CNS の薬剤感受性については、入院患者由来株に耐性菌が多いが、特に近年では高度かつ多剤耐性のもも多くみられるようになってきている。菌種別には *S. haemolyticus* や *S. epidermidis* に多剤耐性株が多い傾向である。これらの菌種については、今後菌種別の調査が必要と思われる。なお、CNS も VCM と ABK には耐性株がほとんど認められなかった。

*Enterococcus* は臨床材料分離株のほとんどを占める 3 菌種 (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*) と VCM 軽度耐性の性質を有する *E. casseliflavus/gallinarum* について集計した。*E. faecalis* では ABPC および IPM 耐性株はほとんど認められず、*E. faecium*, *E. avium* で耐性株が比較的多い傾向であった。なお、*E. casseliflavus/gallinarum* を除いて VCM に対して明らかに耐性と思われる株はほとんど認められなかった。

*Streptococcus* については 3 菌種について集計した。*S. pneumoniae* のペニシリン耐性およびマクロライド耐性率は共に増加傾向であると思われた。*S. pyogenes* と *S. agalactiae* のマクロライド耐性は 4~11% と低率であったが、年次的に耐性率はやや増加の傾向がうかがえた。

グラム陰性球菌は *Neisseria gonorrhoeae* と *M. (B.) catarrhalis* について調査した。*N. gonorrhoeae* は平成 13 年の菌株数が少なかったことから成績に偏りが生じ、全体の現状が反映されたものではないが、ペニシリン耐性率は変化が認められなかった。新キノロン系薬耐性株は耐性率が増加傾向にあると思われ、今後も調査が必要と考えられた。また、*M. (B.) catarrhalis* はデータ収集の偏りのためか ABPC の耐性率が平成 13 年で 10.8% と非常に低値であった。全体的にはペニシリン系薬以外には耐性株はきわめて少ないものと思われた。

グラム陰性桿菌では、*H. influenzae* の ABPC 耐性率は 17~20% であり、年次的に若干の増加

傾向がみられた。本菌における ABPC 耐性はほとんどが  $\beta$ -ラクタマーゼによるものであるが、その陽性率は国によって相違がみられている。わが国はアメリカに比べて低率である。なお、第 3 世代セフェム系薬や新キノロン系薬耐性の頻度はきわめて低いものと思われた。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌では、*P. aeruginosa* の CAZ および IPM 耐性率は 10~20% 台であり、年次的に大きな変化は認められなかった。その他の菌種では *S. maltophilia* と *B. cepacia* は IPM に対する耐性率も高く、しかも多剤耐性の傾向であった。

腸内細菌科では、薬剤耐性菌が多い *Enterobacter* と *Serratia* では第 3 世代セフェム系薬には 10~20% 台、IPM には 5% 以下の耐性率であり、年次的にも増加傾向は認められなかった。また、*Salmonella* spp. の ABPC 耐性は 10% 以下であり、年次的に変化は認められなかった。その他の菌種でもこれまでの傾向と比較して大きな変化は認められなかった。

*Bacteroides* spp. における IPM 耐性は低率であったが増加傾向が認められる。一方、CLDM 耐性は比較的高率 (30% 台) であった。

## 2. 血液培養陽性例の調査

血液培養陽性例の上位検出菌種は CNS, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, および *E. faecalis* であった。また、診療科別提出頻度および年齢別分布は、内科、外科および小児科から多く提出され、41 歳以上の症例が多かった。今回は基礎疾患および IVH カテーテル留置についての記載が全体の約 25% と少なかったため、IVH カテーテルの有無による検出菌の特徴など抽出し得ない項目があったが、血液疾患および循環器疾患などの基礎疾患が多いことならびに IVH カテーテル留置例が約半数であることなどは昨年と同様であった。

## 3. 髄液培養陽性例の調査

本年度の調査では合計 994 株の成績を収集し得た。分離菌の約半数が *Staphylococcus* で占められていたが、その他の菌種は多岐に亘っていた。化膿性髄膜炎の主要起炎菌である *H. influenzae* および *S. pneumoniae* はそれぞれ 78 株 (7.8%) および 51 株 (5.1%) 分離された。今回、これら菌種の感受性検査結果は分離菌株数が少なかったため、集計の対象とはしなかった。

#### 4. 尿培養、喀痰培養検出菌株の薬剤感受性（耐性）成績集計の調査

臨床分離菌株の薬剤感受性（耐性）率は、検出された検査材料により異なるため、今年度は尿と喀痰について材料別の薬剤耐性成績について集計した。新キノロン系薬剤で尿と喀痰からの検出菌の薬剤耐性率に差が大きかった。

CNS では、多くの薬剤で2検査材料間における耐性率の差を認めたが、今回は CNS として集計したため菌種間の差は確認できていない。臨床材料からの分離が多い *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* subsp. *hominis* などや、急性膀胱炎の原因菌として認知されている *S. saprophyticus* subsp. *Saprophyticus* などは、今後詳細な調査対象としたい。

#### E. 結 論

社団法人日本臨床衛生検査技師会の会員施設の協力を得て、平成 12 年、13 年の 2 年間における臨床分離菌株の薬剤耐性菌調査および血液培養、髄液培養検出調査を行った。

臨床での治療薬剤選択等に有用な情報を提供するためには、分離菌種と薬剤感受性成績を集計するのみではなく、患者の臨床情報を考慮したデータの集計が必要である。そのためにはこれらのサーベイランスを普及させるとともに、正確な検査データを出すための精度管理が必要である。

#### F. 引用文献

- 1) 岩田 進, 長沢光章, 高橋俊司, 他: 臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤耐性株の MIC 測定に関する研究 (平成 9 年度耐性菌調査報告書), 1998.
- 2) 岩田 進, 長沢光章, 高橋俊司, 他: 臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤耐性株の MIC 測定に関する研究 (平成 10 年度耐性菌調査報告書), 1999.
- 3) 岩田 進, 長沢光章, 高橋俊司, 他: 臨床分離株の薬剤感受性成績調査および血液・髄液培養陽性例の検討 (平成 11 年度耐性菌調査報告書), 2000.
- 4) 平成 11 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 (主任研究者: 荒川親宜), 2000.