

2. 早産児への早期ビフィズス菌投与による長期的な効果

NICU病棟において長期間ビフィズス菌を投与することにより、腸管原性の感染症としての壊死性腸炎や敗血症の頻度がどのように変化しているかを検討し、その後の変化を追跡しました。

1) 当NICUにおける壊死性腸炎の頻度とその発症形態

図2下に当NICUで経験した17例の壊死性腸炎(NEC)症例を示します。児は1例(1520g)を除いて全て1500g未満の極低出生体重児です。男女の性差はありません。平均在胎週数は28.4週と早く、平均出生体重は976gと小さい。平均発症日齢は11.2日であり、週数が大きいほど発症日齢が小さい。哺乳前の発症は3例のみで、哺乳後しかも哺乳量が増加中の症例は13例と多く、またもう一つ重要な点は、哺乳内容の変更を行ってから2日から5日後に発症している症例が10例(59%)と多いことです。細菌学的検査データによると、病原菌の推移については1983年まではクレブシエラ(*K.pneumoniae*)、1984年以降はエンテロバクターが主でした。前者によるNECは劇症であり4例のうち2例が死亡し、後者によるものは5例あり、うち初期の2例は死亡していますが、残り3例は手術により生存しています。また腸球菌によるNECは

1996年の1例、そして1998年の2例にみられます。これは、病棟の細菌叢の変化に一致しており注意が必要です。

統計学的には壊死性腸炎症例数と極低出生体重児入院数では10/949(1990年3月まで):6/922(1990以後)でカイ二乗検定にて $p=0.162$ であり、有意な差ではありませんが減少傾向はみられません。

2) 当NICUにおける腸内定着菌による院内感染症の頻度とその発症形態

図2上に腸内定着菌による院内重症感染症の21症例を示しました。平均在胎週数は 29.1 ± 4.7 週であり、平均出生体重は 1088 ± 509 gでした。男女の性差はなく、発症日は 15.7 ± 13.4 日でした。起炎菌はNECの場合と同様に、1984年まではクレブシエラが多く以後はエンテロバクターが主なものです。1988、1989年には緑膿菌によるものが増加しましたが、1990年以後は1997年の緑膿菌の3例が目立っています。腸管原性の

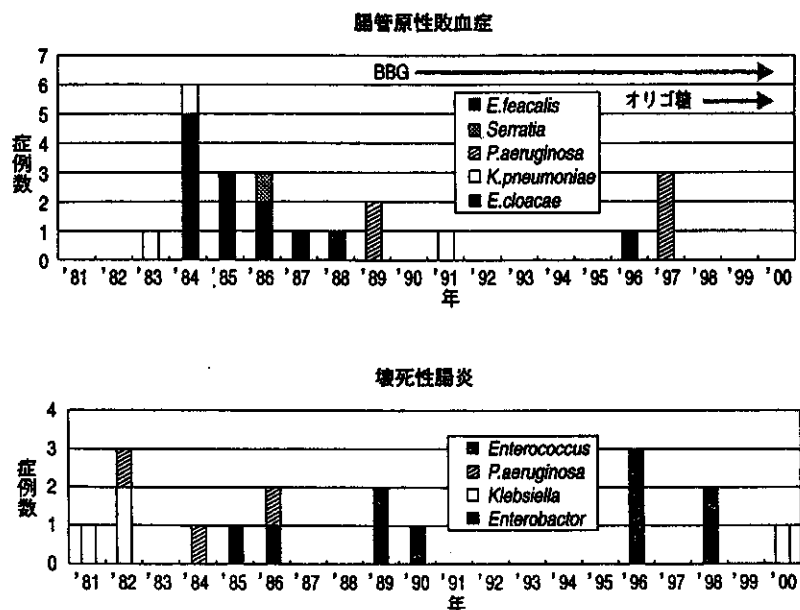


図2 腸管原性敗血症と壊死性腸炎の年次推移

菌による敗血症と極低出生体重児入院数では13/949(1989年まで):5/922(1990年以後)でカイ二乗検定にて $p=0.021$ となり、有意に減少しているといえます。

3) 壊死性腸炎・腸管定着菌による敗血症や腸炎と病棟入院児糞便中より分離された菌種のパターンについて

表4に1985年からの入院児糞便中の細菌検査データを示しました。入院児における主な腸管定着菌は、クレブシエラ(*Klebsiella pneumoniae*)、エンテロバクター(*Enterobacter cloacae*)、大腸菌(*Escherichia coli*)の3菌種です。1984、1985年はエンテロバクターが多くを占めており、壊死性腸炎及び敗血症の原因になっていた可能性が高く、1990年以降は約10%前後と分離率の低下がみられます。一方、培養陰性検体については、嫌気性培養は行っていないために、例えばビフィズス菌が非常に優勢な菌叢となっていた場合には、陰性という結果が出る可能性があり、1990年以降は少し陰性検体の率が一度上昇して、1995年以降には、急に腸球菌(*Enterococcus*)の分離頻度の増加がみられ、最

頻度検出菌として現在にいたっています。この腸球菌の増加と共に、グラム陽性球菌のブドウ球菌とカンジダ類の増加が一致して起こっています。1992年のビフィズス菌投与試験時の培養検査では腸球菌がBBGにより比較的増殖抑制を受けていたデータがありましたが、1995年以降にはBBGによる抑制がかからなくなって耐性のようなものができる可能性も考えられます。また1998年からガラクトオリゴ糖をBBGと併用していますが、腸内菌叢の分布状態に大きな変化はなさそうです。

おわりに

無菌状態の腸管に細菌が定着して行く過程は、成熟児ではよく知られており母乳栄養では一般腸内菌の一過性増殖後に1週間以内にビフィズス菌が優勢となって定着します⁶⁾。また早産児においては、出生後早期から集中治療室へ隔離され、抗生剤の投与が胎内から行われることが多いために、新生児期早期からのビフィズスフローラの形成は極めて困難になっています^{7,8)}。またMutaiらのデータ⁹⁾からも新生児期の主要

表4 NICU入院児の便から分離される主な好気性細菌の年度別分離頻度(%)

年	'85	'86	'87	'88	'89	'90	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00
検体数	840	819	894	674	1121	1199	1315	12.1	1087	1342	2256	2019	2001	2408	2267	1976
陰性検体 (%)	16.4	24.3	25.6	26.6	29.3	23.4	24.4	26.9	34.4	26.5	5.4	10.5	5.4	5	6.5	6.1
<i>K.pneumoniae</i>	16.7	21.1	20.9	18.4	15.5	20.9	19.8	28.6	20.9	19.1	12.2	17.5	12.5	12.1	9.4	12.4
<i>K.oxytoca</i>	3	1.1	1.2	2.5	1.3	3	2.4	—	1.4	1	—	—	1.3	—	2	3.1
<i>E.cloacae</i>	31.5	12.8	9.5	12	16.4	23.1	11.1	8.9	8.4	9	5	3.6	8.7	2.6	5.1	6.5
<i>E.aerogenes</i>	—	1.3	—	1.9	1.1	4.9	14.7	1	2.1	3.1	8.9	1.2	—	1.2	2.2	—
<i>E.coli</i>	9.6	14.9	15.4	15.7	14.9	8.6	9.5	12.3	8.6	17	9	9.4	11.1	17.1	17.4	12
<i>Paeruginosa</i>	5	3.5	8.2	7	6.8	2.3	4	4.9	7.6	7.4	3.6	1.1	2	3.9	1.4	2
<i>S.marcescens</i>	—	4	6.4	3	2.9	2.2	—	5.2	5.7	6.4	3.6	—	1	2.7	1	1.3
<i>C.freundi</i>	—	1.5	1.8	2.7	1.2	—	3.3	1.9	1.4	—	—	1.5	—	—	1.7	—
<i>Enterococcus</i>	—	—	—	1.6	—	—	—	—	—	2.2	33.4	30.7	34.5	35.7	35.8	35.5
<i>Staphylococcus</i>	—	—	—	—	—	1.4	—	1.1	—	—	6.7	8.7	10.1	5.1	8.3	8.8
<i>C.albicans</i>	1.8	2.6	—	—	—	—	—	—	—	1	5.9	6.9	2.7	3.5	2.3	1.9
<i>C.parapsilosis</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.4	—	2.5	2.9	—	1.5

な定着ビフィズス菌種は、*Bifidobacterium breve* であり、このことは超低出生体重児においても秋山らが *Blongum* との投与試験において確認されました¹⁰⁾。これまでの研究において、BBGの非投与群には、NICUに入院している児の腸内に既に定着している菌叢 (*E. coli*, *Klebsilla*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* など) がまず生後1~3週間で定着しており、この間にはビフィズス菌の定着がないために、ミルクの増量時あるいは母乳から人工乳への切り換えの時と一致して腸内の細菌が一過性に増殖し、それに伴うガス産生がみられ、そのことが胃内からガスの吸引量の増加と

して現れてきたと考えられました。

しかし、1995年以降は壊死性腸炎の原因菌が腸球菌 (*Enterococcus*) へと変化してきました。ビフィズス菌の使用開始ごろの便中の菌叢パターンでは、腸球菌のみが明らかにビフィズス菌の投与により発育が抑制されていました。

このような状況が長く続くと、菌同士でお互いに対決しあい、強い菌が残るようになっていくのでしょうか。現在の腸球菌優勢の状況はそれを示唆しています。以前のようにミルクの変更後数日で壊死性腸炎を発症していることから、ビフィズス菌が他の菌、特に腸球菌の増殖抑制を行い得ない事態に至っているというべき

表 数詞とSIによる接頭語

数詞	倍数	名称	記号		
京 (ケイ)	10^{16}	ペタ	P		
	10^{15}				
	10^{14}				
	10^{13}				
兆 (チョウ)	10^{12}	テラ	T		
	10^{11}				
	10^{10}				
	10^9				
億 (オク)	10^8	ギガ	G		
	10^7				
	10^6	メガ	M		
	10^5				
万 (マン)	10^4	キロ	k		
千 (セン)	10^3				
百 (ヒャク)	10^2			ヘクト	h
十 (ジュウ)	10			デカ	da
一 (イチ)	1				
分 (フ)	10^{-1}			デシ	d
厘 (リン)	10^{-2}			セント	c
毛 (モウ)	10^{-3}			ミリ	m
糸 (シ)	10^{-4}				
忽 (コツ)	10^{-5}				
微 (ビ)	10^{-6}	マイクロ	μ		
纖 (セン)	10^{-7}				
沙 (シャ)	10^{-8}				
塵 (ジン)	10^{-9}	ナノ	n		

SI=国際単位系

細菌の大きさと数え方

細菌の大きさは種類によっても違いますが0.3~5ミクロン (μ)とされています。1ミクロン(正確にはマイクロ)は1000分の1ミリで、ヒトの目の可視限界は0.1ミリとされていますから、肉眼では見ることが出来ません。しかし、この細菌が腸内には100兆個も住みついているとされているのですから、その直径を2ミクロンとして一列に並べてみると、その長さは20万km、月までの距離を約10万kmとするとたっぶり往復出来ることとなります。

細菌は1個、2個と数えますが、10,000個、100,000個と表記するとわかりにくくなるため、 10^4 、 10^5 といった対数を使います。ちなみに100兆個は 10^{14} 個となります。

また、これをグラフにする時には10の整数乗倍を使った常用対数グラフにするのが普通で、この場合は1目盛が10倍になります。

コンピュータの容量や速さを表す場合、メガ(M)とかギガ(G)といった接頭語が使われますが、これを使うと100兆個は100テラ (T) 個ということになります。

でしょう。今後は、腸球菌の優勢状態を改善するための方策、たとえばオリゴ糖の投与により、ビフィズス菌の増殖力を増すことにより対抗させることなどを考慮にいれなければならないと思われます。

最後に文中で5胎児の菌叢の変化を一部で述べましたが、投与群3名のうち2名で生後早期から4週間の投与で定着したビフィズス菌が、1歳の時点でも十分に回収できるほどしっかりと定着していることは驚きでした。一方非投与群の1名は投与群と変わらないほど早期から増菌していましたが、1歳の時点で回収できませんでした。投与菌の増殖のなかった非投与群の1名だけに、1歳でレシチナーゼ陽性クロストリジウムが検出されています。このことは生後早期からのビフィズス菌の定着は、以後の乳幼児期の腸内菌叢安定化へ大切な役割を果たしているのではないかと考えられます。

参考文献

- 1) Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310:10 93-103.
- 2) McClead, Jr RE ed. Neonatal necrotizing enterocolitis: Current concepts and Controversies. Proceedings of the second international Wexner symposium on developmental gastroenterology and nutrition. September 25-27, 1989. *J Pediatr* 1990; 117
- 3) Stoll BJ and Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in perinatology*. 1994; 21
- 4) Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomized controlled trial. 1997; 76:F101-7.
- 5) 北島博之、藤村正哲. 極低出生体重児における胃内ガス吸引量について. *大阪府立母子医療センター雑誌*. 1998; 14: 2-8.
- 6) 光岡知足. 腸内菌の世界. 1980. p13-26. 叢文社.
- 7) 坂田 宏、藤田晃三、吉岡 一. 極小未熟児における腸内細菌叢の変動. *新生児誌*. 1983; 19: 356-363.
- 8) 堀田昌宏. 新生児の腸内細菌叢と感染. *感染症誌*. 1983; 57: 405-418.
- 9) Mutai M, Tanaka R. Ecology of *Bifidobacterium* in the Human Intestinal Flora. *Bifidobacteria Microflora*. 1987; 6: 33-41.
- 10) 秋山和範、島田優美、石関しのぶ、滝川逸朗、井村総一、山内恒治、旗野美智子、阿部紀子、八重島智子、早澤宏紀、島村誠一. 超未熟児におけるビフィズス菌の効果: *Bifidobacterium longum* 投与による腸内フローラの変化 (*Bifidobacterium breve* との比較). *新生児誌*. 1994; 30: 257-263.

20010998

以降 P257～P324 は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
「参考資料、その他」をご参照ください。

「参考資料、その他」

カンガルーケアの意味と実際

側島久典

周産期医学, 31 巻 4 号, Page 533-537, 2001.

呼吸管理中の合併症

側島久典, 坪井有美子

Neonatal Care, 200 春季増刊号 Page146-152, 2001.

神経系のモニタリング

側島久典

Neonatal Care, 14 巻 4 号, Page302-307, 2001.

超低出生体重児のスキンケア

中田節子, 中村友彦

周産期医学, 31 巻 10 号, Page1330-1332, 2001.

新生児看護なるほど用語集

深尾有紀、 田中節子

Neonatal Care, Vol.14 No.9, pp.820-821, 2001

新生児看護なるほど用語集

中島春美、 広間武彦

Neonatal Care, Vol.14 No.4, pp.322-323, 2001

H₂ O₂ produced by viridans group streptococci may contribute to inhibition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization of oral cavities in newborns.

Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K.

Clin Infect Dis 2001 May 15 ;32(10) : 1408-13

Inhibition of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization of oral cavities in newborns by viridans group streptococci.

Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, Maruchi N, Totsuka K.

Clin Infect Dis 2001 May 15 ;32(10) : 1399-407

プロバイオティクス

志賀清悟

小児内科, 33 巻 9 号, Page1323-1327, 2001.

消化・吸収の適応生理

志賀清悟, 山城雄一郎

小児科, 41 巻 13 号, Page2239-2247, 2000.

新生児におけるプロバイオティクス

清水俊明, 志賀清悟, 李玉棟

Neonatal Care, 14 巻 10 号, Page886-892, 2001.

新生児の消化管機能

志賀清悟, 山城雄一郎

栄養-評価と治療, 17 巻 2 号, Page239-245, 2000.

V. 班會議議事錄

第 1 回班会議議事録

日時：平成 13 年 8 月 11 日（土）13 時から 17 時まで

場所：国立感染症研究所共用第 2 会議室

出席者：武澤、荒川/加藤、北島、茨、側島/山田、劉、中村、宮澤、近藤、志賀、堀内/亀田、多治見、田島、吉村、宇野、小林（事務）

欠席者：一山

議事概要

- ・ 入力ソフト：中村研究班の入力ソフトに感染症データを加えたものを FMP で作成する。すでに他のシステムで入力を行っている施設に関しては、既存のデータベースから、新たに作成するデータベースに同一項目を取り込み、不足分は用手入力とする。
- ・ 研究班と事業で入力項目および出力項目を初めから分けて検討する。
- ・ 研究班では Risk-adjusted infection rate（全ての入室患者の入力が必要）によって施設間比較および国際比較を行うが、事業では全国平均値のみを提示するにとどめる（当該施設が全国平均値と比較することによって、改善のインセンティブを引き起こす）。
- ・ 最低必要項目（事業用）、研究班用項目、中村研究班用項目に分けて入力項目を色分けして、識別化をはかる。
- ・ 未入力、充足度などのデータが当該施設でもチェックできるようにソフトを作成する。
- ・ 研究班では入力対象はすべての入室患者とし、ディバイス日の入力も行う。
- ・ 平成 13 年度中に試行サーベイランスを行い、問題点とその解決策を明らかにする。
- ・ 平成 13 年度中に感染対策のガイドライン（案）を確定する。
- ・ MRSA 感染の流行があった場合は DNA パターン分析（PFEP）を研究班施設に限って行う（検体を感染研に送る）。
- ・ 収集データの送付・確認方法に関しては現在検討中で、他のサーベイランス事業を参考にする。
- ・ データの入力は患者が NICU を退室した時点で行い、厚生労働省へのデータの送付は今後その頻度を決めて、定期的に行う。
- ・ 感染症の診断（判断）基準はこの研究班でサーベイランスに限定して確定する。
- ・ 感受性試験の対象抗菌薬、薬剤耐性菌の判断基準は荒川研究班で作成したものを参考にする。
- ・ 飛行機の使用については半券と領収書が必要である。
- ・ 人件費など間接費用に関しては今年度から認められない可能性があるため、確認が必要。
- ・ 研究班・事業別の入力・出力項目の確定は遅くとも 9 月中旬までに行う→9 月下旬に第 2 回班会議→12 月上旬に入力ソフトの完成、同時に説明会（第 3 回班会議）→平成 14 年 1 月試行サーベイランス→2 月下旬総括（第 4 回班会議）

- ・ 報告書作成のための分担の確認（今回の会議で確定する予定であった）
 - 入力/出力項目の確定班
 - ガイドラインの策定班
 - データハンドリングに関する事業運用法の確立班
 - PFEP による流行の感染経路検討班
 - サーベイランスのための感染症診断基準の策定
- ・ 荒川研究班は事業化の枠組みを策定し、本研究班は事業の基盤作り（本年度）、および事業の発展性をはかる（来年度以降）
- ・ 入力/出力項目の確定は北島先生が人選を行い少人数でたたき台を策定する（名古屋で開催）9/1 または9/8 を候補日とする。

第 2 回班会議議事録

日時：9 月 8 日（土）午後 1 時から 4 時まで、

場所：名大病院東病棟 8 階小会議室

出席者：武澤、荒川/加藤、北島、側島/山田、中村、志賀、田島、吉村、

1 全体討議

A) 年次計画の確認

- ・ NICU 院内感染サーベイランス体制の構築に向けた基盤整備

a) 入力項目と入力ソフトの確定

- ・ 入力項目は中村班による「ハイリスク新生児基本情報」に感染情報を加えたものにする。細目は別紙参照：
- ・ 入力ソフトは、ファイルメーカー Ver5 とする。
- ・ データ入力は患者が NICU を退院した時点で行い、厚生労働省へのデータの送付は今後その頻度を決めて定期的に行う。6 月（前期）と 12 月（後期）の年 2 回。
- ・ 感染症の診断基準はこの研究班でサーベイランスに限定して確定する。
- ・ 感受性試験の対象抗菌薬と感受性評価（SIR 法）、薬剤耐性菌の判断基準は荒川研究班で作成したものを参考にする。

b) 解析方法の確定

- ・ 解析方法については以下のような基本戦略で行なう

症例データの全国的な蓄積は、ランダムなデータの集まりでしかなく感染症流行の地域的分布に過ぎない。各病院における感染症のパターン把握とその基本的な予防対策項目の評価が最も重要である。そのためには、以下のような入院患者状況（内的項目）・患児の環境状況（外的項目）・院内感染対策（流動的項目）の詳細を把握する必要がある。しかもその項目内容を改善するに伴い感染症発症率の減少がみられるかどうかを経時的に追跡してゆくことで項目内容の意味が評価できる。

また病院別（あるいは地域別）の検査項目内容・頻度の較差などが、地域の保険診療点数の算定基準の差によるものであるかどうかを検討する必要がある。この場合、院内感染対策に必要な検査項目・頻度の確定が検討課題として決められなければならない。

感染症による児の予後への影響は無視できないが、これまで検討されたことがない。後方視的にどのようにしてシステム構築ができるのか検討する必要がある。

- 1 入院患児の内容：院内外・出生体重・出生週数・IUGR・人工換気療法・多胎・手術内容・疾病に対する各種処置・持続治療内容・診断名・後遺症・発育内容
- 2 入院患児の入院期間：

- 3 入院患児の保険診療点数：日常検査項目・日常検査頻度・診療材料内容（地域的な制限の有無）
- 4 患児を取り巻く環境 1：病棟の広さ（実質）・病床数・人工換気数・医師数・当直回数・看護婦数・夜勤看護婦担当患者数・その他職員数・家族の出入りとその方法
- 5 患児を取り巻く環境 2：保育器使用日数・栄養方法・ミルクの投与方法・空調器・温度・湿度・人工呼吸器回路や水の使用方法・エコーのプロベ消毒・採血台・オムツ・ミルクの保温法
- 6 患児自身の外部環境（各種デバイス）：挿管チューブ、IV・IA・IVHライン、各種ドレナージチューブ、臍帯クリップ
- 7 患児自身の外部環境（細菌叢・保菌状態）：常に患児や医療者の保菌率の算定をすることは困難である（可能な病院は持続的に行うことが望ましい）。そこで1年間の内に例えば6月（職員の入れ換え後の安定期：夏前）と12月（冬期）の2回に分けて、各NICUでの一斉定期検査で、患児と医療者の保菌状態のチェックを班研究の費用で行い、保菌率・菌の内容（コアグラゼ型・ファージ型・毒素型・DNAパターン分析）を調べる機会とする（班研究の分担内容とする）。
- 8 感染予防対策：手洗い水・手洗い消毒剤・手洗い紙・体重測定・沐浴方法・床掃除方法・保育器消毒剤・保育器使用日数・保育器終末消毒法・手袋着用法・気管内吸引法・挿管チューブの扱い・経鼻胃管チューブの扱い・器具の個別化・職員入れ替え時のルチン・ガウンやマスクの着用・カンガルーケアの導入・予防的整腸剤あるいは抗真菌剤投与・予防的IgGの投与・予防的抗生剤の投与・保菌職員の治療・保菌患児の治療——などの項目を各病院でそれぞれの詳細を把握し、またサーベイランス班ではその効果の比較検討を行う。
- 9 院内感染対策項目内容の改善（変更）：変更内容および変更日時データの記入項目欄が必要である
- 10 患児フォローアップデータとのリンク：感染症による予後の変化を知るための後方視的調査が必要である（班研究の分担内容とする）

c) 出力データの確定

各NICUにおいて、感染症は常に明確に把握されている内容であるため、日常診療において、月別・季別のデータを各NICUで持つことはほとんど意味がない。全国集計としても上に述べたように、ランダムなデータの集まりであり、また各NICUの入院数もわずかであるため、最低6ヶ月あるいは年別のデータで十分である。ただ特殊な多剤耐性菌や毒素産生菌の発生が確認されれば、緊急情報として出力し報告が必要であろう。

もう一つは、保存菌株情報の詳細（例えばMRSAのコアグラゼ型や毒素型など）は月別に患者情報と共に当該NICUでは是非必要なものとなる。これは菌の2次的な検索体制を必要とするため、一次入力情報からの出力とはなり得ないが是非必要である。

出力項目を以下に述べる。出力は以下の分類に従って行なう

出生体重別（<1000g、<1500g、<2500g、2500g以上）

在胎週数別（<26週、<30週、<34週、34週以上）

- 1) 感染症発症数及び発症率：6か月（4月—9月：前期、10月—3月：後期あるいは、年別とするなら、1月—6月：前期、7月—12月：後期）の入院数を母数として、半年毎の発症率を出生体

重別・在胎週数別に 100 をかけて%表示で出力する。年別では当該年度の入院数を母数として出力する。

- 2) 死亡数及び死亡率：
- 3) 修正死亡数及び死亡率：CRIB スコアー16 点以上の児の死亡は感染以外が主なる原因・あるいは垂直感染例と考えて院内感染による死亡と区別するために除く。また 13 トリソミー・18 トリソミーなどで致死的な奇形を伴う症例も除外する。この死亡率の出力も 1) に準ずる。
- 4) MRSA 感染症発症数および率：
- 5) 感染による死亡数及び率（修正）：
- 6) 感染症診断別発症数：感染症診断別発症数を 1) に準じて出力する。
- 7) 原因菌種別感染症数：原因菌種別感染症数を 1) に準じて出力する。
- 8) MRSA 感染症／総感染症：MRSA 感染症率を明示する。1) に準じて出力する。
- 9) 肺炎発症数／人工呼吸器装着日数×1000：人工換気療法依存性肺炎発症率を 1) に準じて出力する。またこの肺炎は挿管中あるいは抜管後 3 日以内に限る。
- 10) 敗血症・その他の血流感染／デバイス日数×1000：各種ライン類の設置による血流感染症発症率を 1) に準じて出力する。
- 11) 菌種別 NEC 発症数：
- 12) カンジダ腸炎発症数：
- 13) NEC 発症数+腸管原性敗血症数：
- 14) 原因不明肝炎発症数：
- 15) 死亡・後遺症例と原因菌株の内容検索リスト：

d) データマネジメントの確定

- 1) RSA 感染における予防対策の各項目の評価付けに向けて

方法：

1. MRSA 感染／総感染率を各病院で求める
2. 高率の病院において頻度の高い項目の意味を評価する
3. 実施されやすい順に予防対策項目の改善を勧める
4. 半年後、院内感染率の変化を考察し項目を再度評価する

- 2) 染予防対策項目の予備的な抽出と事前の評価について（この項目の詳細は研究班で集計し検討する）

- ・ 手洗い水：水道水・滅菌蒸留水・オゾン水・強酸性水
- ・ 手洗い消毒剤：ヒビテン・逆性石鹼・両性界面活性剤・ヨード剤・次亜塩素酸 Na
- ・ 手洗い紙：
- ・ 体重測定：個別・体重計の消毒
- ・ 沐浴方法：個別・石鹼・浴槽の消毒

- ・ 床掃除方法：消毒剤・消毒剤の交換・床掃除の頻度
- ・ 保育器消毒：消毒剤・消毒剤の交換・使用日数（消毒後の菌の有無を検査）
- ・ 保育器終末消毒法：終末消毒の有無・終末消毒方法（消毒後の菌の有無を検査）
- ・ 手袋着用法：対象児・処置対象・着用の工夫・コスト
- ・ 気管内吸引法：対象児・吸引方法・消毒液の使用
- ・ 挿管チューブの扱い：使用日数
- ・ 経鼻胃管チューブの扱い：使用日数
- ・ 器具の個別化：聴診器・体温計・メジャー・はさみ・テープ・筆記用具・オリーブ油・ワセリン
- ・ ガウンの着用：対象児・着用方法
- ・ マスクの着用：対象児・使用期間
- ・ カンガルーケアの導入：対象児・時期・施行時間
- ・ 予防的整腸剤投与：対象児・薬品名・投与量・使用期間
- ・ 予防的抗真菌剤投与：対象児・薬品名・投与量・使用期間
- ・ 予防的 IgG の投与：対象児・投与方法・使用期間
- ・ 予防的抗生剤の投与：対象児・投与方法・使用期間
- ・ 保菌職員の治療：対象職員・バクトロバン・投与期間
- ・ 保菌患児の治療：対象児・治療方法・治療期間
- ・ 職員入れ替え時のルチン：対象職員・検査内容・対処方法（特に MRSA）

3) MRSA 特異菌株と後遺症の関係について

- ・ 特異菌株の特定
- ・ 特異菌株の収集
- ・ 特異菌株の解析
- ・ 再度 特異菌株の収集と臨床データの解析

e) 研究班活動について

- ① RSA 保菌率動向の監視：患児・職員の MRSA 保菌率の 6 ヶ月毎の定期検査（班員全員）
- ② 保険診療項目の監視：地域別の較差の有無を検討（班員全員での比較検討）
- ③ 予後調査：後方視的調査を過去 5-10 年間であるいは中村班研究データとのリンクで行う（側島先生）。さらに前方視的調査の策定
- ④ 感染症発症率と各種項目の関係調査：
- ⑤ NICU 院内感染対策ガイドラインの策定：（北島その他）
- ⑥ より良い感染予防対策を目指す改善項目の検討（文献検索も含める）：BBG の導入の効果（志賀先生）、気管内抗生剤トイレットイング（中村先生）、MRSA 消毒法（北島）、カンガルーケアによる院内感染への影響（効果）（堀内先生）、感染対策事例（志賀・近藤先生）、

B) 今後の研究班活動の進め方

- ・研究分担の決定
- ・報告書の作成と期限

平成 13 年度厚生科学研究費補助金 医薬安全総合安全研究事業
「新生児及び乳幼児の MRSA 感染等の院内感染のリスク評価および対策に関する研究」班

第 3 回班会議事録

日時：10 月 8 日（日）午後 1 時から 5 時まで、

場所：富山サンライズ 1F 小会議室（新宿区戸山 1-22-1、TEL:03-3204-3611）

出席者：武澤／小林、荒川、佐藤、北島、側島、茨、近藤、志賀、亀田（堀内代）、田島、吉村、武隈

1 全体討議

A) 年次計画の確認

- ・ NICU 院内感染サーベイランス体制の構築に向けた基盤整備

b) 入力項目と入力ソフトの確定

- ・ 院内感染症の定義：入院時に保菌していなかった菌による感染症のこと。新生児では 7 2 時間以内の発症は主に母体由来の菌によるものとする。しかし分娩時の蘇生などにより担当した医療者からの菌によるものが明らかな場合には、院内感染としてよい。

- ・ 入力項目は中村班による「ハイリスク新生児基本情報」に感染情報を加えたものにする。細目は別紙参照：

- ・ 入力ソフトは、ファイルメーカー Ver5 とする。
- ・ データ入力患者が NICU を退院した時点でを行い、厚生労働省へのデータの送付は今後その頻度を決めて定期的に行う。6 月（前期）と 12 月（後期）の年 2 回。
- ・ 感染症の診断基準（別紙参照）はこの研究班でサーベイランスに限定して確定する。
- ・ この診断基準は病名コードと連携させることによって画面上でみることができるようになる。
- ・ 感受性試験の対象抗菌薬と感受性評価（SIR 法）、薬剤耐性菌の判断基準は荒川研究班で作成したものを参考にする。

b) 入力規則について

- ・ 基本的には当該児が退院した時点で入力を完全に行なう。
- ・ 初期の入力としては、入院している患児は全員登録する。その後退院の時点で入力を完全に行なう。
- ・ 6 ヶ月以上の入院期間にあるものは、6 ヶ月時点での報告時に新規分を入力する（入院データの更新）。この時に基本情報の 1 枚目の退院時情報の「転帰」の「入院中」をクリックする。
- ・ 入力データは毎月末日で締めて報告する。

c) 解析方法の確定

- ・ 解析方法については以下のような基本戦略で行なう

症例データの全国的な蓄積は、ランダムなデータの集まりでしかなく感染症流行の地域的分布に過ぎない。各病院における感染症のパターン把握とその基本的な予防対策項目の評価が最も重要である。そのためには、以下のような入院患者状況（内的項目）・患児の環境状況（外的項目）・院内感染対策

(流動的項目)の詳細を把握する必要がある。しかもその項目内容を改善するに伴い感染症発症率の減少がみられるかどうかを経時的に追跡してゆくことで項目内容の意味が評価できる。

また病院別(あるいは地域別)の検査項目内容・頻度の較差などが、地域の保険診療点数の算定基準の差によるものであるかどうかを検討する必要がある。この場合、院内感染対策に必要な検査項目・頻度の確定が検討課題として決められなければならない。

感染症による児の予後への影響は無視できないが、これまで検討されたことがない。後方視的にどのようにしてシステム構築ができるのか検討する必要がある。

- 1 院患児の内容：院内外・出生体重・出生週数・IUGR・人工換気療法・多胎・手術内容・疾病に対する各種処置・持続治療内容・診断名・後遺症・発育内容
- 3 入院患児の入院期間：
- 4 入院患児の保険診療点数：日常検査項目・日常検査頻度・診療材料内容(地域的な制限の有無)
- 5 患児を取り巻く環境 1：病棟の広さ(実質)・病床数・人工換気数・医師数・当直回数・看護婦数・夜勤看護婦担当患者数・その他職員数・家族の出入りとその方法
- 6 患児を取り巻く環境 2：保育器使用日数・栄養方法・ミルクの投与方法・空調器・温度・湿度・人工呼吸器回路や水の使用法・エコーのプロベ消毒・採血台・オムツ・ミルクの保温法
- 7 患児自身の外部環境(各種デバイス)：挿管チューブ、IV・IA・IVHライン、各種ドレナージチューブ、臍帯クリップ
- 8 患児自身の外部環境(細菌叢・保菌状態)：常に患児や医療者の保菌率の算定をすることは困難である(可能な病院は持続的に行うことが望ましい)。そこで1年間の内に例えば6月(職員の入れ換え後の安定期：夏前)と12月(冬期)の2回に分けて、各NICUでの一斉定期検査で、患児と医療者の保菌状態のチェックを班研究の費用で行い、保菌率・菌の内容(コアグラゼ型・ファージ型・毒素型・DNAパターン分析)を調べる機会とする(班研究の分担内容とする)。
- 9 感染予防対策：手洗い水・手洗い消毒剤・手洗い紙・体重測定・沐浴方法・床掃除方法・保育器消毒剤・保育器使用日数・保育器終末消毒法・手袋着用法・気管内吸引法・挿管チューブの扱い・経鼻胃管チューブの扱い・器具の個別化・職員入れ替え時のルチン・ガウンやマスクの着用・カンガルーケアの導入・予防的整腸剤あるいは抗真菌剤投与・予防的IgGの投与・予防的抗生剤の投与・保菌職員の治療・保菌患児の治療—などの項目を各病院でそれぞれの詳細を把握し、またサーベイランス班ではその効果の比較検討を行う。
- 10 院内感染対策項目内容の改善(変更)：変更内容および変更日時データの記入項目欄が必要である
- 11 患児フォローアップデータとのリンク：感染症による予後の変化を知るための後方視的調査が必要である(班研究の分担内容とする)

d) 出力データの確定

各NICUにおいて、感染症は常に明確に把握されている内容であるため、日常診療において、月別・季別のデータを各NICUで持つことはほとんど意味がない。全国集計としても上に述べたように、ランダムなデータの集まりであり、また各NICUの入院数もわずかであるため、最低6ヶ月あるいは年

別のデータで十分である。ただ特殊な多剤耐性菌や毒素産生菌の発生が確認されれば、緊急情報として出力し報告が必要であろう。

もう一つは、保存菌株情報の詳細（例えば MRSA のコアグラゼ型や毒素型など）は月別に患者情報と共に当該 NICU では是非必要なものとなる。これは菌の2次的な検索体制を必要とするため、一次入力情報からの出力とはなり得ないが是非必要である。

出力項目を以下に述べる。出力は以下の分類に従って行なう

出生体重別 (<1000 g、<1500 g、<2500 g、2500 g 以上)：通常はこれを基本に使用

在胎週数別 (<26 週、<30 週、<34 週、34 週以上) これは指定された時にのみ限定使用

1) 感染症発症数及び発症率：6 か月 (1 月—6 月：前期, 7 月—12 月：後期) の入院数を母数として、半年毎の発症率を出生体重別・在胎週数別に 100 をかけて%表示で出力する。年別では当該年度の入院数を母数として出力する。一方、NNIS との比較のために延べ入院患者数を母数としても扱う。この場合、感染症発症数/延べ入院患者数×1000 として表す。基本的なデータ出力は出生体重別とする。

2) 死亡数及び死亡率：1) に準じて出力する。

3) 感染による死亡数及び率 (修正)：CRIB スコア—16 点以上の児の死亡は感染以外が主なる原因・あるいは垂直感染例と考えて院内感染による死亡と区別するために除く。この死亡率の出力も入院数を母数として 1) に準ずる。

4) 感染症診断別発症数：感染症診断別発症数を母数を入院数として 1) に準じて出力する。

5) 原因菌種別感染症数：原因菌種別感染症数を母数を入院数として 1) に準じて出力する。

6) MRSA 感染症発症数および率：母数を入院数として 1) に準じて出力する。

7) MRSA 感染症/総感染症：MRSA 感染症率を明示する。1) に準じて出力する。

8) 器具 (デバイス) 使用率：(出生体重別に)

臍動・静脈カテーテル挿入率=臍動・静脈カテーテル挿入日数/延べ入院患者数

中心静脈ライン挿入率=中心静脈ライン挿入日数/延べ入院患者数

人工呼吸器装着率=人工呼吸器装着日数/延べ入院患者数

9) 敗血症・その他の血流感染/デバイス日数×1000：各種ライン類の設置による血流感染症発症率を出力する。

10) 肺炎発症数/人工呼吸器装着日数×1000：人工換気療法依存性肺炎発症率を出力する。またこの肺炎は挿管中あるいは抜管後 2 日以内を対象とする。

11) 外科的処置による感染数/外科的処置を受けた述べ患者数×1000：SSI としてその感染症発生率を出力する。

12) NEC 発症数と発症率 (<1500 g)：母数を入院数 (<1500 g) として出力する。

<以後は研究班としての研究事業として>

13) 腸管原性敗血症数と発症率 (<1500 g)：腸管に定着している菌による敗血症で、母数を入院数 (<1500 g) として出力する。

14) カンジダ腸炎発症数 (<1500 g)：母数を入院数 (<1500 g) として出力する。

15) 原因不明肝炎発症数と発症率 (<1000 g) : 母数を入院数 (<1000 g) として出力する。

16) 死亡・後遺症例と原因菌株の内容検索リスト :

e) データマネジメントの確定

1) MRSA 感染における予防対策の各項目の評価付けに向けて

方法 :

1. MRSA 感染/総感染率を各病院で求める
5. 高率の病院において頻度の高い項目の意味を評価する
6. 実施されやすい順に予防対策項目の改善を勧める
7. 半年後、院内感染率の変化を考察し項目を再度評価する

2) 感染予防対策項目の予備的な抽出と事前の評価について (この項目の詳細は研究班で集計し検討する)

- ・ 入室者の規制 : 両親・兄弟・祖父母・その他・面会時間・スリッパの履き替え
- ・ スリッパの使用 : 消毒方法
- ・ 手洗い水 : 水道水・滅菌蒸留水・オゾン水・強酸性水
- ・ 手洗い消毒剤 : ヒビテン・逆性石鹼・両性界面活性剤・ヨード剤・次亜塩素酸 Na
- ・ 手洗い紙 :
- ・ 体重測定 : 個別・体重計の消毒
- ・ 沐浴方法 : 個別・石鹼・浴槽の消毒
- ・ 温乳器 : 使用している水・消毒方法・使用温度
- ・ 床掃除方法 : 消毒剤・消毒剤の交換・床掃除の頻度
- ・ 保育器消毒 : 消毒剤・消毒剤の交換・使用日数 (消毒後の菌の有無を検査)
- ・ 保育器終末消毒法 : 終末消毒の有無・終末消毒方法 (消毒後の菌の有無を検査)
- ・ 手袋着用法 : 対象児・処置対象・着用の工夫・コスト
- ・ 気管内吸引法 : 対象児・吸引方法・消毒液の使用
- ・ 挿管チューブの扱い : 使用日数
- ・ 経鼻胃管チューブの扱い : 使用日数
- ・ 器具の個別化 : 聴診器・体温計・メジャー・はさみ・テープ・筆記用具・オリーブ油・ワセリン
- ・ ガウンの着用 : 対象児・着用方法
- ・ マスクの着用 : 対象児・使用期間
- ・ カンガルーケアの導入 : 対象児・時期・施行時間
- ・ 予防的整腸剤投与 : 対象児・薬品名・投与量・使用期間
- ・ 予防的抗真菌剤投与 : 対象児・薬品名・投与量・使用期間
- ・ 予防的 IgG の投与 : 対象児・投与方法・使用期間
- ・ 予防的抗生剤の投与 : 対象児・投与方法・使用期間

- ・ 保菌職員の治療：対象職員・バグトロバン・投与期間
- ・ 保菌患児の治療：対象児・治療方法・治療期間
- ・ 職員入れ替え時のルチン：対象職員・検査内容・対処方法（特にMRSA）

3) MRSA 特異菌株と後遺症の関係について

- ・ 特異菌株の特定
- ・ 特異菌株の収集
- ・ 特異菌株の解析
- ・ 再度 特異菌株の収集と臨床データの解析

f) 研究班活動について

- 1) MRSA 保菌率動向の監視：患児・職員のMRSA 保菌率の6ヵ月毎の定期検査
（班員全員）：使用培地は以下のものを使用するとよいと思われます。
KK 日研生物医学研究所： TEL 075-631-6187 , FAX 075-632-0367
マーサチェック（鼻腔用） No. BT1428 SN-P 1本 100円（50本入り 1箱）
- 2) 保険診療項目の監視：地域別の較差の有無を検討（班員全員での比較検討）
- 3) 感染症発症率と各種項目の関係調査：
- 4) NICU 院内感染対策ガイドラインの策定：（北島その他）：

B) 今後の研究班活動の進め方

- ・ 研究分担の決定
- 9) 後調査（側島）：感染症と発育・発達予後との関係を調べる。後方視的調査を過去 5-10 年間であるいは中村班研究データとのリンクで行う。さらに前方視的調査の策定
 - 10) BBG の導入の効果（志賀）：NICUにおいてビフィズス菌導入の効果
 - 11) 口腔内定在細菌叢のMRSA保菌防御効果（中村）：新生児早期に口腔内に定在細菌を定着させることによるMRSA定着阻止効果
 - 12) カンガルーケアによる院内感染への影響（効果）（堀内）：
 - 13) 感染対策事例検討（近藤）：ホームページ掲載用の感染対策事例
 - 14) MRSA 消毒法（北島）：一般的なMRSA除菌方法の確立
 - 15) 病院全面改築に伴う院内感染症の変化（茨）：鹿児島市民病院改築に伴う変化を検討
- 8) 感染予防対策項目の予備的な抽出（宮澤）：上記の e)-2)の項目を用いて研究班参加病院へアンケートを実施しその細目の違いや頻度で感染予防対策項目の重要性を検討し、その意義を抽出する
- ・ 報告書の作成と期限

第 4 回班会議議事録

日時：12 月 19 日（水）午後 1 時半から 5 時まで、

場所：KKR ホテル東京 1 1F 竹の間（東京都千代田区大手町 1-4-1；TEL03-3287-1368）

出席者：武澤／小林、芹川、進藤、北島、茨、近藤、志賀、亀田、中村、宮澤、田島、吉村、

（赤い部分が検討した内容）

2 全体討議

A) 年次計画の確認

- ・ NICU 院内感染サーベイランス体制の構築に向けた基盤整備

a) 入力項目と入力ソフトの確定

- ・ 現在入力項目－出力項目の確定が遅れているので、年末に各委員の意見を聞いて、来年 1 月中旬までには、項目の確定を行う。（以下の内容は前回の会議で決定済み）
- ・ 院内感染症の定義：入院時に保菌していなかった菌による感染症のこと。新生児では 72 時間以内の発症は主に母体由来の菌によるものとする。しかし分娩時の蘇生などにより担当した医療者からの菌によることが明らかな場合には、院内感染としてよい。
- ・ 入力項目は中村班による「ハイリスク新生児基本情報」に感染情報を加えたものにする。細目は別紙参照：
 - このうち必須入力項目（絶対ひつようなもの）と研究入力項目（今後の研究に必要なもの）に分類し、不必要な項目は除く（各委員の意見を年末までに聞く）
- ・ 入力ソフトは、ファイルメーカー Ver5 とする。
- ・ データ入力は患者が NICU を退院した時点で行い、厚生労働省へのデータの送付は今後その頻度を決めて定期的に行う。6 月（前期）と 12 月（後期）の年 2 回。
- ・ 感染症の診断基準（別紙参照）はこの研究班でサーベイランスに限定して確定する。
 - 診断病名の大枠を予め決めておいて、表の中で全て入力できる形が良い。
 - その他の項目の中にできるだけ一般的な感染症病名の簡易表が欲しい。
 - カンジダ腸炎の 1 項目は不適當なので、腸炎の項目の中に菌種別の項目を作る。
 - 黄色ブドウ球菌・病原性腸内細菌（大腸菌・サルモネラ・その他）・カンジダ・その他
- ・ この診断基準は病名コードと連携させることによって画面上でみることができるようになる。
- ・ 感受性試験の対象抗菌薬と感受性評価（SIR 法）、薬剤耐性菌の判断基準は荒川研究班で作成したものを参考にする。