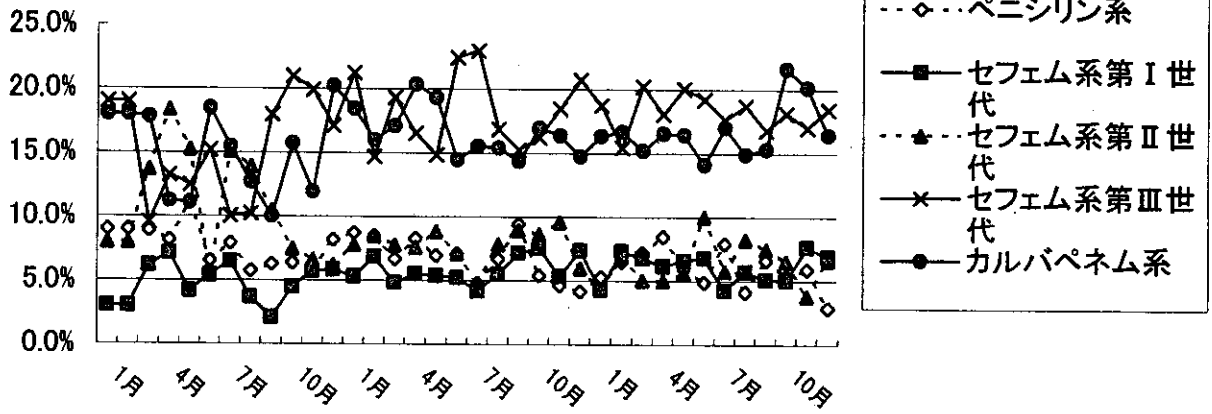


感染1ヶ月前の使用薬剤推移



当該感染症治療薬剤の推移

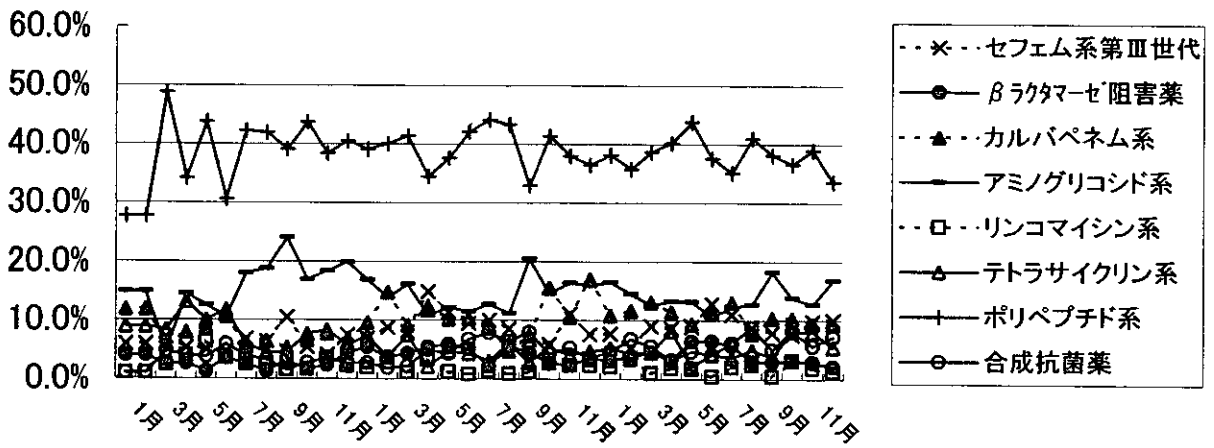


図6 感染症治療前薬剤の使用割合及び当該感染症治療薬剤の使用割合の推移

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

分担研究報告書

「院内感染対策サーベイランス」事業「検査部門サーベイランス」

の現状報告と問題点の検討

分担研究者 山口恵三 (東邦大学医学部微生物学講座教授)

研究協力者 古谷信彦 (東邦大学医学部微生物学講座)

研究要旨 検査部で取り扱う血液および髄液検体を対象として「検査部門サーベイランス」を平成12年7月より全国250施設以上の協力のもと実施した。また、サーベイランスを行なう上で問題となる起炎菌と汚染菌の鑑別についても検討を加えた。参加医療機関から収集された検体数は、3カ月毎の集計(季報)ではそれぞれ約50000件(血液約45000件、髄液約5000件)であり、この検体陽性率は血液で約12%、髄液で約5.6%であった。血液から分離された菌株総数に対する主要分離菌の頻度は *S. aureus* が20%と最も多く、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*S. marcescens* など従来から院内感染の原因菌として注意が必要とされていた菌が上位を占めていた。また、*S. aureus* の65~75%がMRSAで占められていたがバンコマイシン耐性株はみられなかった。起炎菌と汚染菌の鑑別ではルーチン検査で提出された血液検体の4%が常在菌に汚染されていた。文献調査では血液検体の1.4~5.0%に汚染菌の混入がみられ、汚染菌の半数以上がコアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)であった。

研究協力者

藤本修平 (群馬大学医学部微生物講座)
長沢光章 (防衛医科大学付属病院検査部)
菅野治重 (高根病院内科)
郡 美夫 (千葉市立病院検査部)
駿河洋平 (千葉市立病院検査部)
稲松孝思 (東京都老人医療センター感染症科)
立澤 幸 (国立成育医療センター第1専門診療部膠原病・感染症科)
尾崎京子 (新潟大学医学部付属病院検査部)
草野展周 (岡山大学医学部付属病院検査部)
吉澤靖之 (東京医科歯科大学付属病院呼吸器科)
西堀真一 (東京医科歯科大学付属病院検査部)
村瀬光春 (愛媛大学医学部付属病院検査部)
只野壽一郎 (佐賀医科大学付属病院臨床検査医学講座)
永沢善三 (佐賀医科大学付属病院検査部)
田辺一郎 (佐賀医科大学付属病院検査部)
佐々木恵美 (社会保険広島市民病院細菌検査室)
小野寺昭一 (東京慈恵会医科大学付属病院泌尿器

科)
吉川晃司 (東京慈恵会医科大学付属病院感染制御部)
中澤 靖 (東京慈恵会医科大学付属病院感染制御部)
高橋孝行 (神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科)
砂川慶介 (北里大学医学部感染症学講座)
山口禎夫 (北里大学医学部感染症学講座)
竹村 弘 (聖マリアンナ医科大学微生物学講座)
宮下親芳 (聖マリアンナ医科大学付属病院感染制御部)
満田年宏 (横浜市立大学医学部付属病院検査部)
渡辺邦友 (岐阜大学嫌気性菌実験施設)
村上啓雄 (岐阜大学医学部付属病院第1内科)
一山 智 (京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学講座)
飯沼由嗣 (京都大学医学部付属病院検査部)
千田一嘉 (京都大学医学部付属病院検査部)
犬塚和久 (愛知県厚生農業協同組合連合会更生

病院検査部

- 藤田直久 (京都府立医科大学附属病院臨床検査部)
内山和久 (和歌山県立医科大学附属病院第2外科)
板羽秀之 (広島大学医学部附属病院検査部)
松本哲朗 (産業医科大学附属病院泌尿器科)
村谷哲朗 (産業医科大学附属病院泌尿器科)
河野 茂 (長崎大学医学部附属病院第2内科)
平瀧洋一 (長崎大学医学部附属病院検査部)
永武 毅 (長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野)
吉嶺裕之 (長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野)
渡辺貴和雄 (長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野)
賀来満夫 (東北大学大学院医学研究科感染制御学講座)
安部裕子 (東北大学医学部附属病院検査部)
木下承皓 (神戸大学医学部附属病院検査部)
岡田 淳 (NTT 東日本関東病院臨床検査科)
古谷信彦 (東邦大学医学部微生物学講座)

A. 研究目的

医療技術の進歩による易感染患者の増加と抗菌薬の濫用による薬剤耐性菌の出現および蔓延は院内感染の増加をもたらす今後の医療にとって大きな問題となっている。このような状況を踏まえて厚生労働省では全国の医療機関において実施されている院内感染対策を支援するために「院内感染対策サーベイランス」事業を平成12年7月より開始した。本事業は全国200床以上の病院の参加によって行われており、検査部門、全入院患者部門、集中治療部門の3部門(平成14年からは新生児集中治療部門と手術部位感染部門が新たに加わった)により構成されている。「検査部門サーベイランス」では検査部で取り扱う検体を対象としたサーベイランスを実施し、医療機関において分離される各種細菌の分離頻度と薬剤感受性成績を把握するとともに新たな薬剤耐性菌の出現を早期に検出することを目的としている。

事業内容は平成9年から11年にかけて組織された「薬剤感染症のサーベイランスシステム構築に関する研究」班(主任研究者:荒川宜親)における検討を踏まえて作成されており、「検査部門サーベイランス」では、①各施設で独自の様式で保存されているデータをどのように収集するか、②保存されてい

るデータの種類の施設差がみられるがその中で何を収集するのか、③サーベイランスを行うことで生じる負担をどのように軽減するのか、について検討を行った。その結果、事業では、厚生労働省で多数の収集項目からなる共通フォーマットを作成し、各検査部で収集される項目のうち共通フォーマットにも存在する項目のみデータとして収集することとした。但し、患者コード、検査日、検体名、菌種名などサーベイランスに不可欠な項目は必須項目として必ず収集するようにした。なお、現時点では検査部で起炎菌と汚染菌(常在菌)の鑑別に関わる項目を収集できる施設が少ないことから事業では起炎性がある程度明らかな血液および髄液分離菌のみがサーベイランスの対象となっている。

平成12年より組織された本研究班は、①事業で得られたデータの解析と、②事業を継続していく上で障害となる問題についての検討、を目的としている。

B. 研究方法

1. 「院内感染対策サーベイランス」事業「検査部門サーベイランス」における分離菌の動向と薬剤耐性頻度の検討

事業では参加医療機関から収集したデータは解析後、各施設へ月報、季報(3カ月毎)、年報として還元するとともに季報と年報に関しては国立感染症研究所のホームページにも公開することになっている。今回は平成12年7月から平成12年12月までの間に収集したデータをもとにこれらの還元情報を作成し、血液および髄液検体から分離された各種細菌の分離頻度と抗菌薬に対する耐性頻度の現状について解析した。なお、事業では薬剤感受性検査の結果については各施設で様々な方法が採用されているので、表1に示すように判定方法に従って4種類に分類し、それぞれ別途に集計している。さらに微量液体希釈法のうち結果がMIC値で報告されているものについては集計結果をNCCLSのブレイクポイントに従ってS、I、Rなどの耐性頻度に分けて報告するようにしている。したがって、抗菌薬に対する耐性頻度の現状は微量液体希釈法のうち結果がMIC値で報告されているものについてのみ検討した。

2. 事業を行う上で障害となっている問題点とその解決方法の検討

研究班検査部門グループでは平成12年度に問題点の洗い出しを行い、その中で重複データの取り扱いについては平成13年度に研究班としてのルール

を策定し事業に反映させた。本年度はサーベイランスにおける還元情報の精度向上の一環として、血液検体の常在菌による汚染調査と文献的調査を行った。また、研究班全体ではデータ収集と還元情報提供の省力化をはかるためのインターネットの利用法や各施設で測定ミスあるいは入力ミスによって生じた不合理データが集計されないようにする初期エラーチェックシステムなどが検討された。以下に血液検体の常在菌による汚染調査の目的、対象および方法を示す。

目的:ルーチン検査として検査部に提出される一般血液検査の検体が常在菌によってどのくらいの頻度で汚染されているかを明らかにする。

対象:検査部に提出された一般血液検査用検体(ルーチン検査として提出された血液で一般検査終了後に残ったもの)

方法:以下の2方法のどちらか1つで行った。

(方法1)各患者の一般検査終了後に残った血液をひとつに集めて1サンプル7ml(複数の患者の血液からなる)にして培養する。

(方法2)各患者の一般検査終了後に残った血液をそれぞれ1mlずつ培養する。

C. 研究結果

1.「院内感染対策サーベイランス」事業「検査部門サーベイランス」における分離菌の動向と薬剤耐性頻度の検討

事業に参加している施設は平成12年7月から9月までは研究班に属している施設のみが事業に参加したので施設数は少ないが、10月以降における調査では血液検体に関するデータを提供している施設は約250施設、髄液検体に関するデータを提供している施設は約210施設で施設数はどの時期もほぼ同数で大きな変化はみられなかった。検体陽性率は平成12年7月から9月にかけては血液検体で9.8%、髄液検体で9.3%であったが、10月以降における陽性率は血液検体で11.0~13.8%、平均12.3%、髄液検体で5.1~5.9%、平均5.6%とほぼ一定した値をとっていた(図1)。

1)各種細菌の分離頻度

菌株総数に対する主要分離菌の頻度の推移をみたものでは各菌の分離頻度と順位にはほとんど変動はみられなかった。また、血液から分離された菌種としては*S. aureus*が最も多く全分離株の約20%を占めていた。その他では*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、*Candida* spp.など従来から院内感染の原因菌として注意が必要とされ

ている菌が上位を占めていた。また、皮膚常在菌である*S. epidermidis*や*S. epidermidis*以外のコアグラセ陰性ブドウ球菌(CNS)も高頻度で分離されていた(図2)。

主要分離菌以外でしばしば院内感染の原因となっている菌では*S. marcescens*が血液分離菌の1.5~2.5%、*Acinetobacter* spp.が1.0~2.0%、*S. maltophilia*や*B. cepacia*では約0.5%を占めており、これらの菌は必ずしも稀な菌種でないことが確認できた(図3)。

髄液分離菌では皮膚常在菌である*S. epidermidis*やCNSを除けば血液同様、*S. aureus*が最も多く、次いで*S. pneumoniae*や*H. influenzae*などの従来から髄膜炎の原因菌として知られている菌が上位を占めていた。なお、*H. influenzae*は10~12月に分離頻度が高くなる傾向がみられた(図4)。

血液における主要分離菌の年齢階層別分離頻度ではほとんどの菌種において70~80%以上の株が50歳以上の患者から分離されていた。また、9歳以下からの小児から分離された株はいずれの菌種においても10%以下の頻度だった(図5)。主要分離菌以外でも多くの菌種で70~80%以上の株が50歳以上の患者から分離されていたが、*S. pneumoniae*、*B. cepacia*、*H. influenzae*では9歳以下の小児からも多く分離されており、特に*H. influenzae*では約70%もの株が9歳以下の小児から分離されていた(図6)。髄液における分離菌の年齢階層別分離頻度では血液分離株よりも9歳以下の小児から分離された株の頻度が10~20%とやや高い傾向がみられた。特に*H. influenzae*では80%近い株が4歳以下の小児にみられ、*S. agalactiae*では約60%もの株が1歳未満の乳幼児から分離されていた(図7)。

2)分離菌の抗菌薬に対する耐性頻度

*S. aureus*におけるMRSAの割合はどの季報においても65~75%の間を推移していた。また、平成12年と13年の過去2年間でバンコマイシン(VCM)に対しては3189株、テイコプラニン(TEIC)に対しては1855株の薬剤感受性結果が収集されたが全ての株がVCMあるいはTEICに対して感性(S)であった(図8,9)。

*S. aureus*以外のブドウ球菌属ではVCM耐性株はみられなかったが、TEICに対しては*S. epidermidis*の2.7%が中間(I)、0.2%が耐性(R)、また*S. epidermidis*以外のCNSでは1.5%の株がRと判定された。

腸球菌では*E. faecalis*の85%がアンピシリン

(ABPC)に感性と判定されており、従来よりも感性株の頻度は低い値であった。またVREに関しては欧米では大きな問題となっており、我が国でも散発的な発生が報告されているが、本サーベイランスでは報告例はなかった(図10)。

*S. pneumoniae*では血液分離株の48%、髄液分離株の57%がペニシリン耐性肺炎球菌であり、PRSPは血液分離株の13%、髄液分離株の19%を占めていた(図11)。

また、*H. influenzae*におけるABPC耐性株の割合は血液分離株で24%、髄液分離株で27%であった(図12)。

腸内細菌科のグラム陰性桿菌では*E. coli*、*K. pneumoniae*においてセフトキシム(CTX)やセフトジジム(CAZ)に耐性を示すものが数%ずつみられており、これらの中にはESBL産生菌が多数含まれている可能性が考えられた。また、*S. marcescens*に関してはイミペネム(IPM)やメロペネム(MEPM)に耐性を示すものがそれぞれ約5%の頻度でみられた(図13)。

*P. aeruginosa*ではIPM、MEPMあるいはCAZに耐性を示す株がそれぞれ15~25%の頻度でみられた。また、アミノグリコシド系やニューキノロン系抗菌薬に対しても10~20%の株が耐性を示した(図14)。

2.事業を行う上で障害となっている問題点とその解決方法の検討(血液検体の常在菌による汚染調査と文献的調査)

1)血液検体の常在菌による汚染調査

本調査に参加した施設は東北大学医学部附属病院、東邦大学医学部附属病院、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、愛媛大学医学部附属病院の5施設であり、東邦大学医学部附属病院のみ方法1で他の施設は方法2で行った。培養した血液ボトル数は126本(入院患者63本、外来患者63本)であった。なお、東邦大学医学部附属病院では4患者からの血液を集めて1本の血液ボトルで培養したので供血患者数は入院、外来とも117名であった。

常在菌による汚染がみられた血液ボトルは入院患者から採血したもので6.3%(59/63)、外来患者から採血したもので1.6%であり、全体では4.0%であった。汚染菌は*S. epidermidis*、*S. epidermidis*以外のCNS、*B. cepacia*が1株ずつ、分類不能のグラム陽性桿菌が2株であった(図15)。

2)血液培養時の汚染菌混入に関連した文献調査

1983年から2002年にかけて血液培養時の汚染菌混入に関連した文献を調査し、20件の文献を選び出

した。それらの文献のうち汚染菌混入検体の頻度と汚染菌の内訳あるいは血液培養における菌種別にみた汚染菌の頻度について記載があったものは11件であった。

汚染菌混入検体の頻度は1.4~4.97%であり、CNS(*S. epidermidis*を含む)が47.0~86.7%を占めていた。*Corynebacterium* spp.や*Propionibacterium* spp.などがCNSに次いで多く分離されていたが、その頻度はCNSに比べるとかなり低かった(図16)。血液培養で分離された菌が起炎菌なのかあるいは汚染菌なのかを菌種別に調査している文献の検討ではCNSの62.0~81.8%が汚染菌であり、*Corynebacterium* spp.や*Propionibacterium* spp.、*Bacillus* spp.ではほとんどの株が汚染菌と判定されていた。また、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*Enterobacter* spp.、*S. marcescens*などの腸内細菌科のグラム陰性桿菌や*Pseudomonas* spp.、*Acinetobacter* spp.といったブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌あるいは*Candida* spp.では分離された株のほとんど全てが起炎菌と判定されていた(図17)。

D. 考 察

本サーベイランスはナショナルサーベイランスとして位置付けられている。なぜナショナルサーベイランスが必要なのかについては様々な意見があるが、①国内の平均的な状況を把握することで国際間の比較が可能となる、すなわち各施設毎の調査では使用している抗菌薬の種類などに偏りが生じる可能性があり、必ずしも国内での状況を正確に把握しているとはいえない、②耐性菌の蔓延などを迅速に把握するためには各施設毎の調査よりもナショナルサーベイランスを経時的に行った方が把握しやすい、③サーベイランスの実施が困難な施設においてもナショナルサーベイランスの結果を参考にすることで抗菌薬の適正使用が可能となる、あるいはそれぞれの施設で実施したサーベイランス結果をナショナルサーベイランスと比較し、院内感染対策の改善を計ることができる、という3点がその主な理由と考えられる。

過去2年間にわたるサーベイランスの結果からは血液、髄液検体からの分離菌の頻度および耐性頻度には3カ月毎の経時的な集計で大きな変化はみられなかった。また、その結果は従来からの報告とほぼ同様であった。分離菌としては血液、髄液どちらの検体においてもCNS(*S. epidermidis*を含む)の分離頻度が高く、これについては昨年度より起炎菌と汚染菌の鑑別が問題となっていた。今年度はこの問題

に対して血液検体の常在菌による汚染調査と文献的調査を行った。実態調査では汚染率は全体で4.0%、入院患者からの採血例のみで6.3%と文献調査で得られた結果とほぼ同様の結果であった。しかし、本調査で分離された汚染菌5株のうち2株は分類不能のグラム陽性桿菌であり、常在菌というよりもむしろ一般検査の作業中に混入した菌である可能性が高いこと、方法1で調査した血液ボトルには1本当たり4人の患者の血液が入っていることなどを考慮すると汚染率はもう少し低くなるものと考えられた。また、文献調査では血液検体から分離されたCNSの汚染菌の頻度が平均すると約65%であることがわかった。このように過去の文献調査から得られた統計学的集計を参考として解析結果とともに還元することは起炎菌か汚染菌かの問題を論じる上でひとつの解決策になるものと思われた。

耐性頻度に関しても従来の報告とほぼ同様の結果が得られた。しかし、例えば*P. aeruginosa*における多剤耐性菌の分離頻度や各診療科別の分離頻度など本サーベイランス事業における定型的な解析では得ることのできない重要な解析も多数あり、今後どのような解析結果を各医療機関に還元していかなければならないかを研究班でよく検討する必要があると思われた。

昨年度より問題となっているデータ収集と還元情報提供の省力化、およびデータの収集・解析における精度向上についてはインターネットの利用や初期エラーチェックシステムの導入によりある程度解決できるが、精度向上については初期エラーチェックシステムの導入によりどのくらいのエラーが防止できたか、防止できなかったエラーにはどのようなものがあるかなどの評価が今後必要となる。また、現在データを提供している施設の中には血液、髄液以外の検体を提供している施設も十数施設みられており、これらの施設から得られたデータをもとに血液、髄液以外の検体を対象としたサーベイランスについても今後検討しなければならない。

E. 結 論

2年間にわたるサーベイランスの結果から血液、髄液検体から分離される菌の頻度および各種抗菌薬に対する耐性頻度の現状が明らかとなった。また、事業を行う上で問題となっている起炎菌と汚染菌の鑑別方法の検討では血液検体の常在菌による汚染は4.0%であり、諸外国の頻度よりとほとんど変わらなかった。文献的調査では血液検体から分離されたCNSの汚染菌の頻度は平均約65%であり、統計学

的集計を解析結果とともに還元することが起炎菌か汚染菌か判定に参考になると思われた。今後も本サーベイランスをさらに充実・改善させ、より利用価値の高いものに必要があると考える。

F. 文 献

1. 論文発表

- 1) Ishii Y, Alba J, Kimura S, Nakashima K, Abe Y, Yamaguchi K. Rapid pulsed-field gel electrophoresis technique for determination of genetic diversity of *Serratia marcescens*. *J Infect Chemother*. 8:368-370, 2002.
- 2) Ito L, Naito J, Kadowaki S, Mishima M, Ishida T, Hongo T, Ma L, Ishii Y, Matsumoto T, Yamaguchi K. Hot spring bath and *Legionella pneumoniae*: an association confirmed by genomic identification. *Intern Med* 41: 859-863, 2002.
- 3) Ma L, Matsuo H, Ishii Y, Yamaguchi K. Characterization of cefotaxime-resistant *Escherichia coli* isolates from a nosocomial outbreak at three geriatric hospitals. *J Infect Chemother* 8:155-162, 2002.
- 4) 山口恵三: 院内感染の予防. *Medical Corner* 111:25-27, 2002.
- 5) 宮崎修一, 山口恵三: 耐性菌に対するカルバペネム系薬の将来的展望. *化学療法の領域*. 23-27, 2002.
- 6) 古谷信彦, 山口恵三: 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業検査部門報告. *Infection Control* 11:52-57, 2002.
- 7) 古谷信彦: 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業. *MTJ* 840:9-10, 2002.

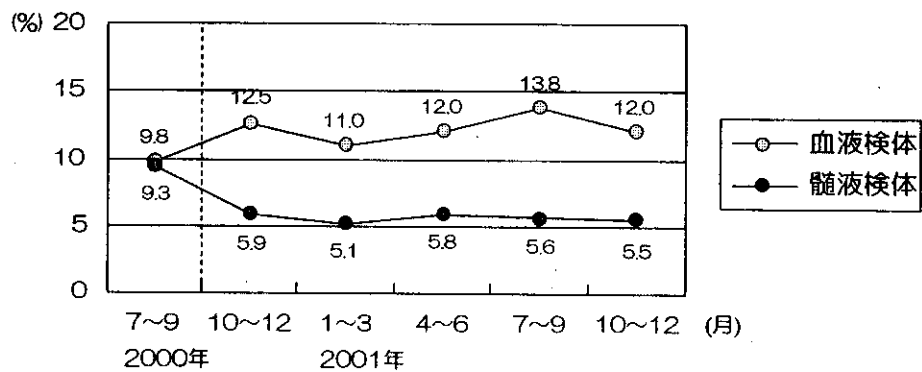
2. 学会発表

- 1) 山口恵三: いま話題の耐性菌感染症-バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症, 第41回日本呼吸器学会総会ランチョンセミナー. 平成14年4月5日. 明治記念館, 東京.
- 2) 山口恵三: 院内感染症-耐性菌感染症とその対策-, 第5回日本臨床救急医学会総会ランチョンセミナー. 平成14年4月25日. 東京国際フォーラム.
- 3) 古谷信彦: 厚生労働省院内感染サーベイランス, 第14回日本臨床微生物学会総会特別報告. 平成15年2月1日. 名古屋国際会議場, 名古屋.
- 4) 古谷信彦: 薬剤耐性菌のサーベイランス, 第18回日本環境感染学会総会シンポジウム1. 平成15年2月14日. パシフィコ横浜, 横浜.

表1. 解析結果の内容

1. 陽性検体の頻度
2. 主要菌種の分離頻度
 - 1) 総検体数あるいは陽性検体数を分母としたもの
 - 2) 総分離菌数を分母としたもの
3. 主要菌種の年齢階層別分離頻度
4. 菌種別耐性頻度
 - 1) 微量液体希釈法：① MICで報告されているもの
② MICの結果をもとにS、I、R で報告されているもの
 - 2) ディスク法：① S、I、R で報告されているもの
② -、+、2+、3+で報告されているもの

図1. 検体陽性率の推移



血液総検体数	4899	39217	41387	43173	46144	43867
血液陽性検体数	479	4908	4573	5185	6376	5298
血液陽性率(%)	9.8	12.5	11.0	12.0	13.8	12.0
髄液総検体数	335	5503	5660	5581	6938	6175
髄液陽性検体数	31	322	288	322	388	337
髄液陽性率(%)	9.3	5.9	5.1	5.8	5.6	5.5

図2. 血液検体から分離された菌の頻度(上位菌種)

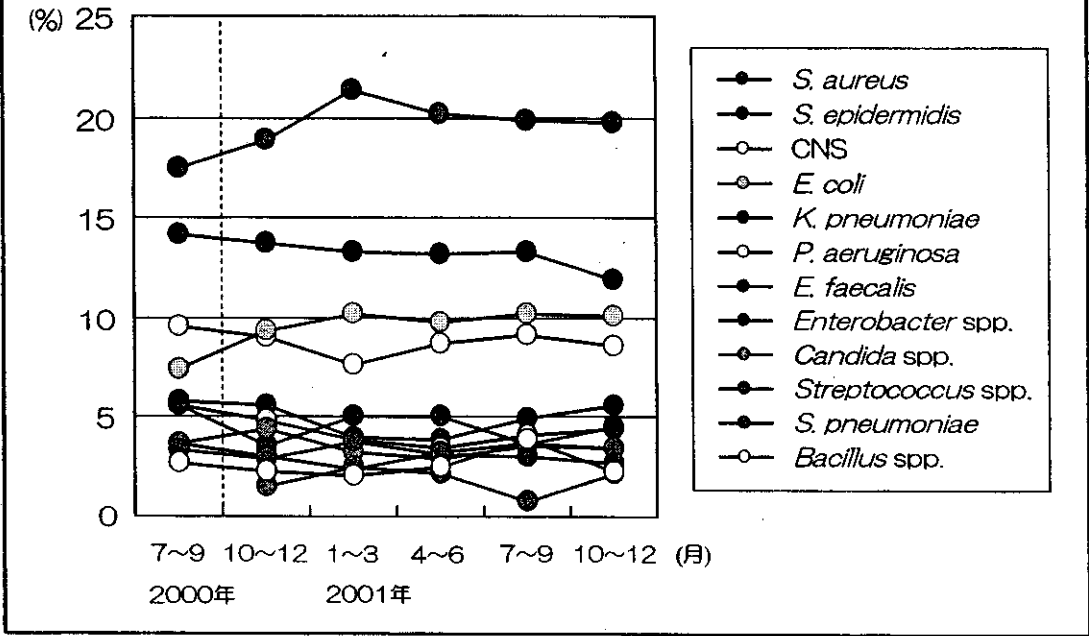


図3. 血液検体から分離された菌の頻度
(上位菌種以外の主要菌種)

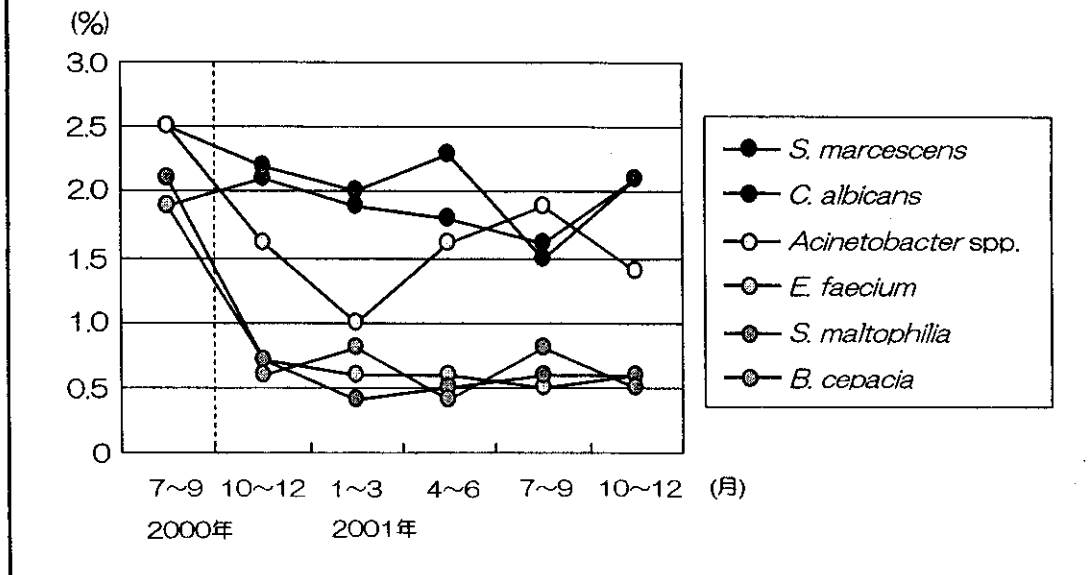


図4.各菌の分離頻度の推移(髄液分離菌)

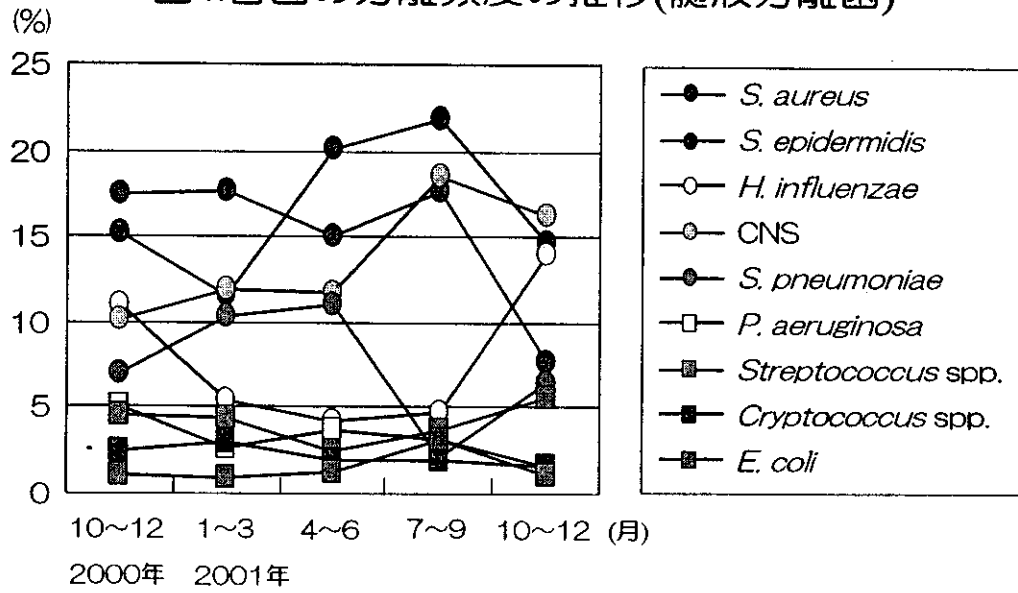


図5. 血液分離菌の年齢階層別分離頻度 - 1

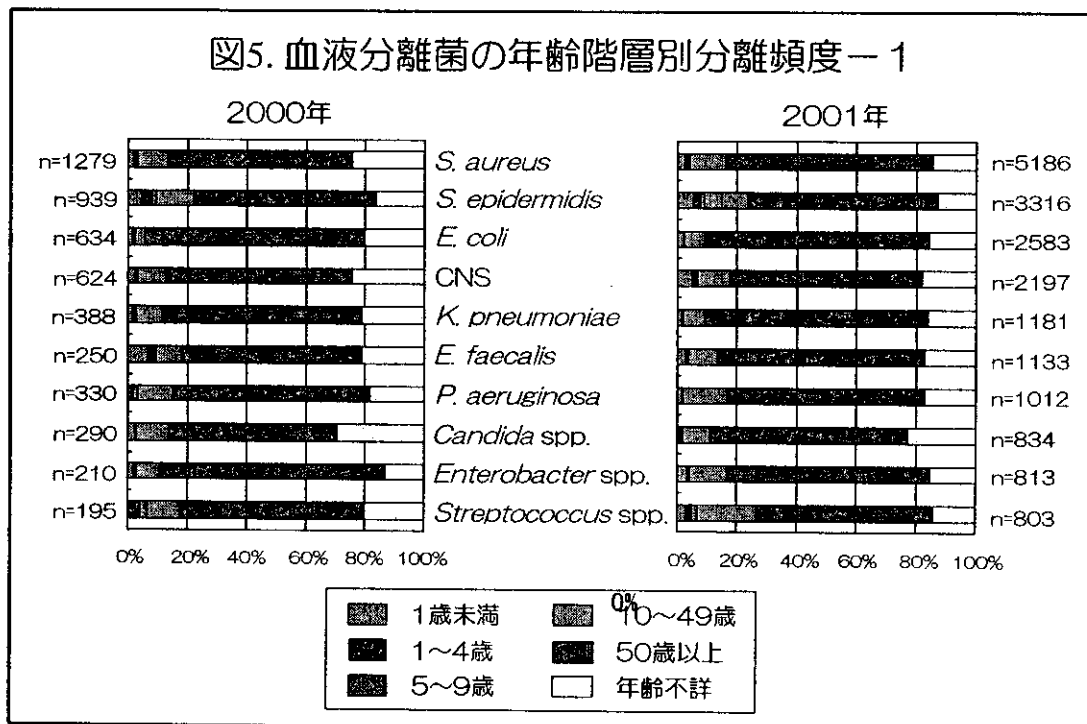


図6. 血液分離菌の年齢階層別分離頻度-2

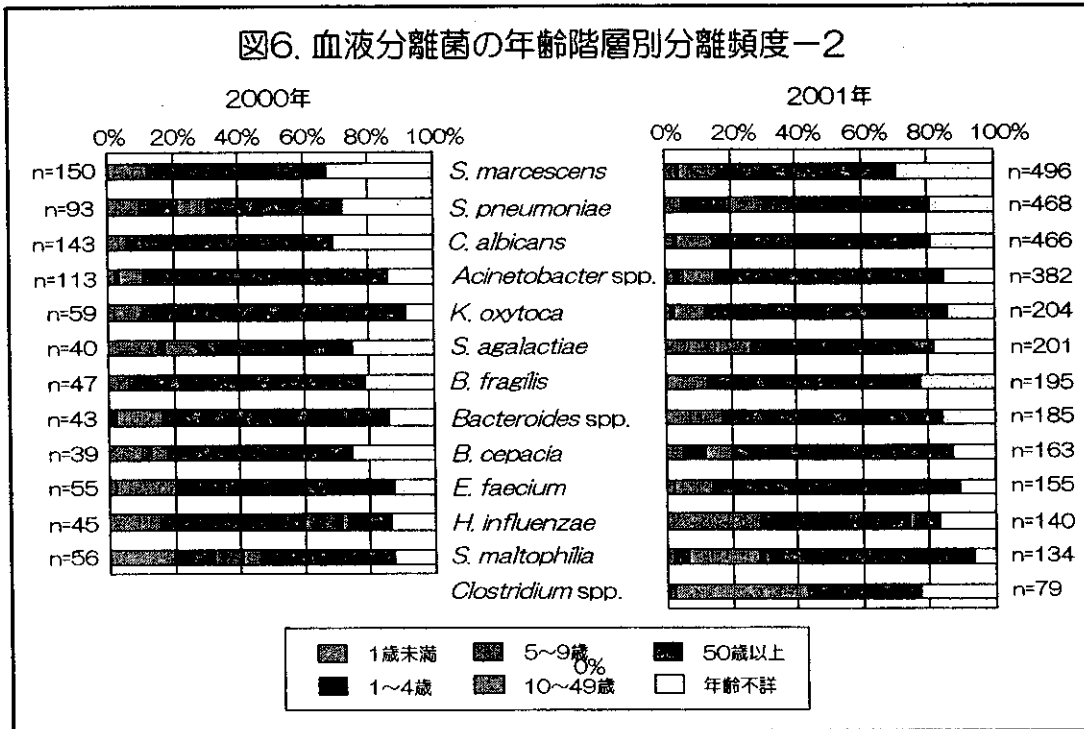


図7. 髄液分離菌の年齢階層別分離頻度

(2000年と2001年の合計)

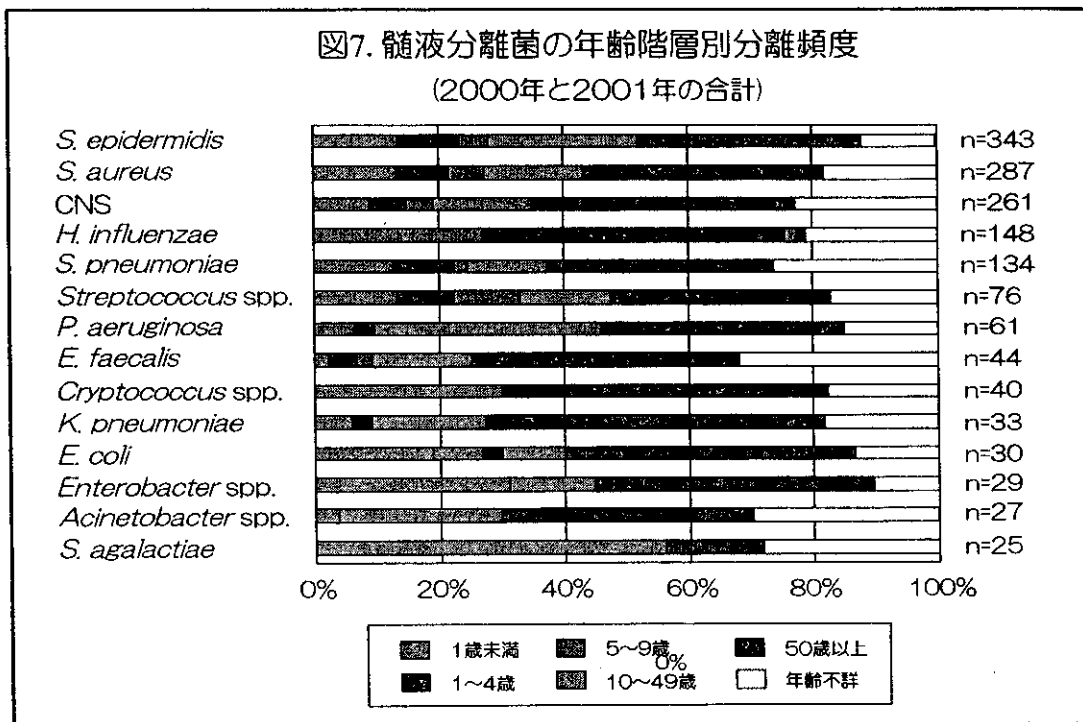


図8. 黄色ブドウ球菌のうちMRSAの占める割合

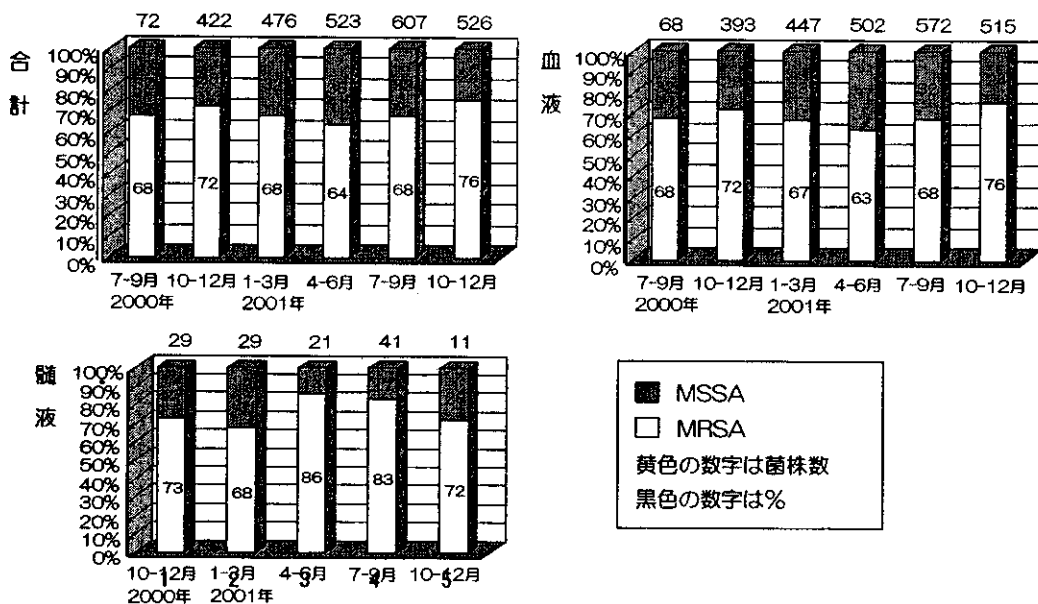


図9. 黄色ブドウ球菌の耐性頻度

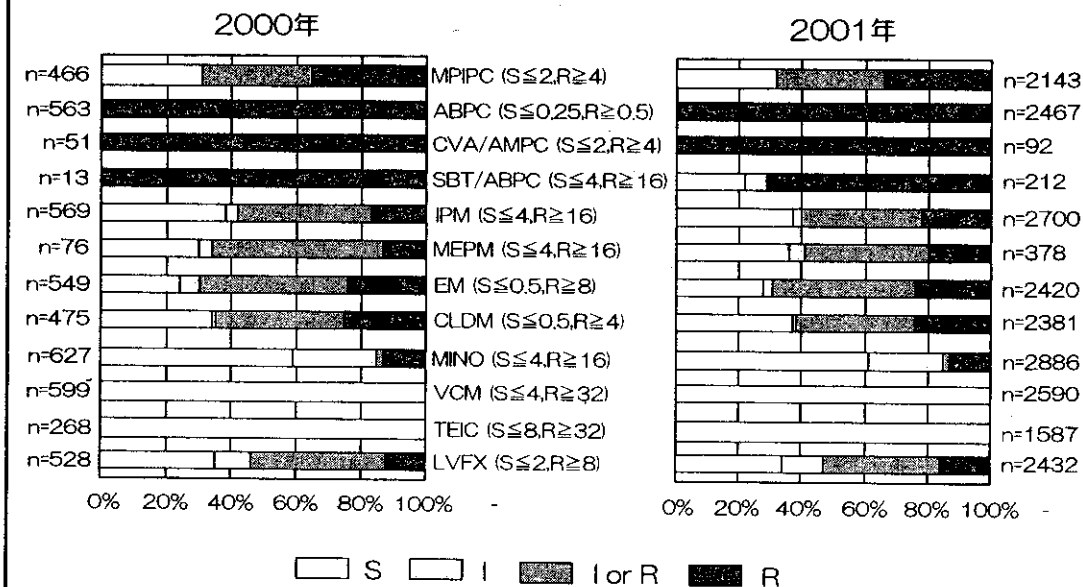


図10. 腸球菌の薬剤耐性頻度 -2000年, 2001年の合計-

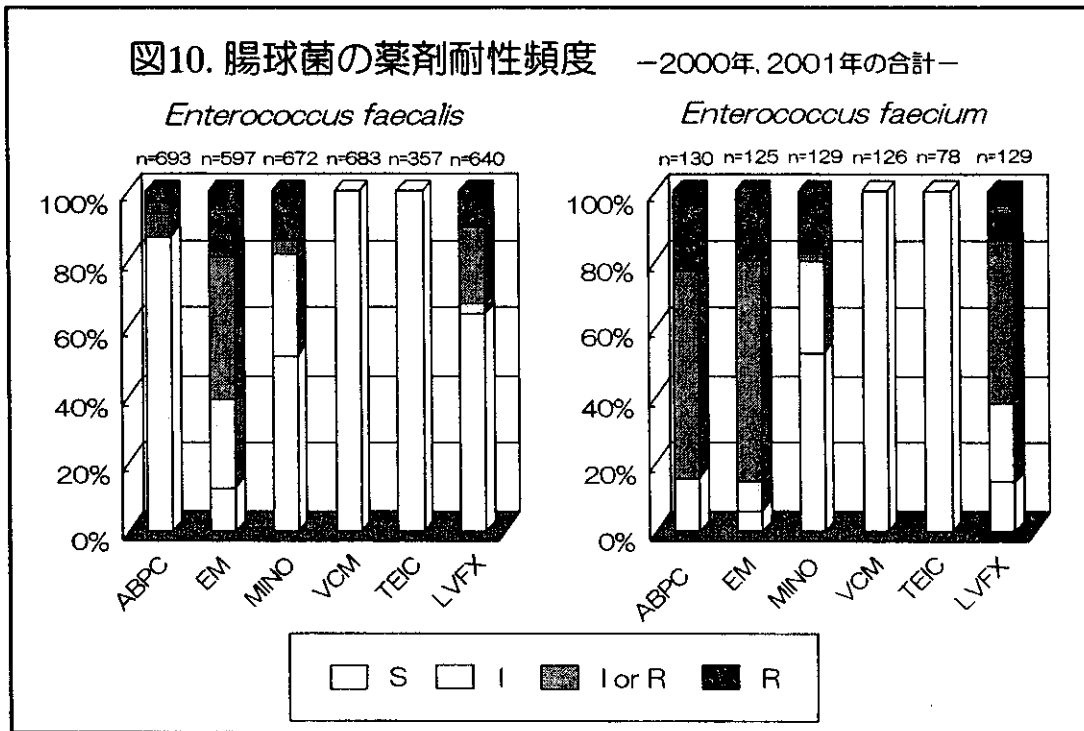


図11. 肺炎球菌の耐性頻度 -2000年と2001年の合計-

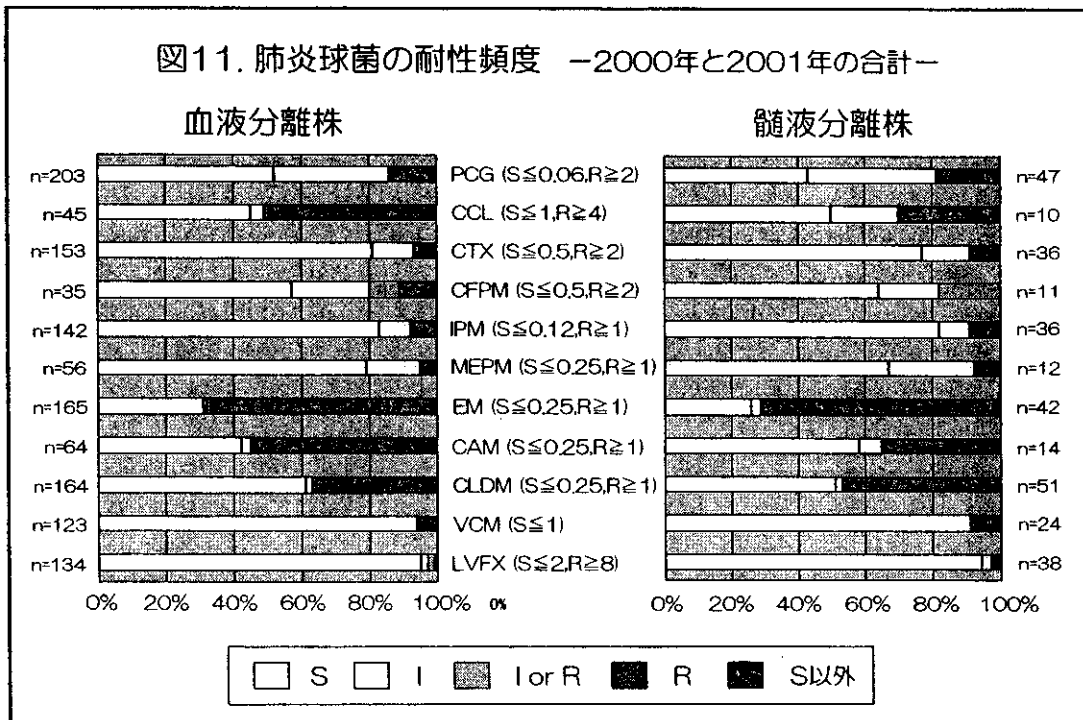


図12. インフルエンザ桿菌の耐性頻度 -2000年と2001年の合計-

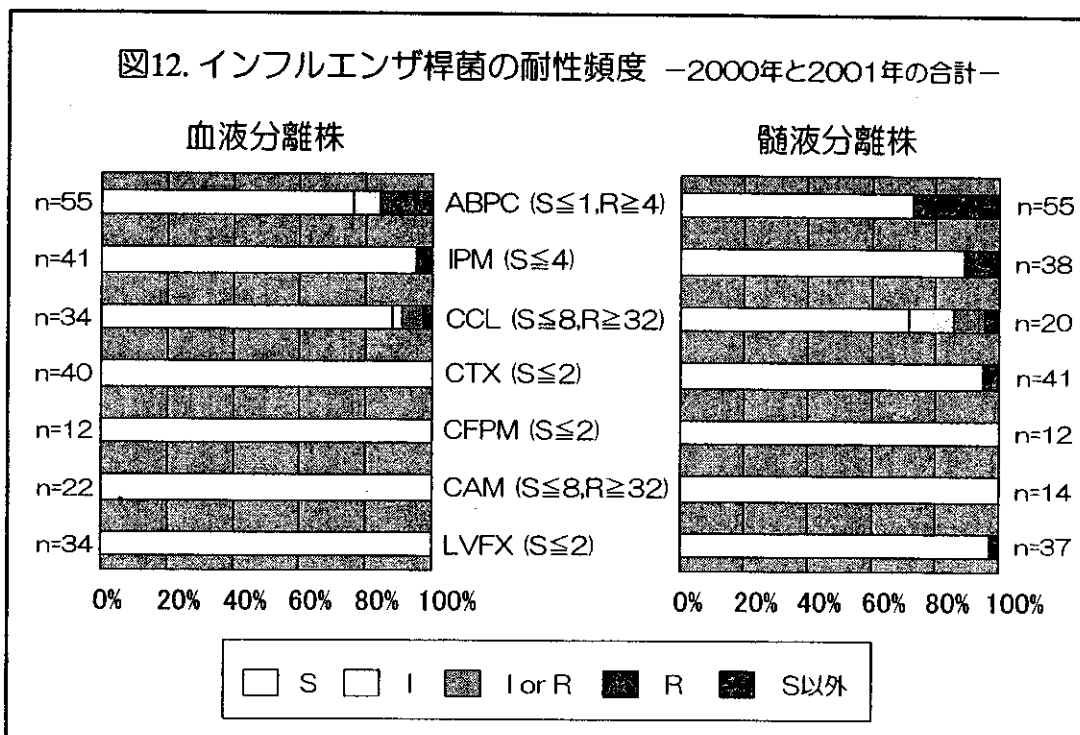


図13. 腸内細菌科グラム陰性桿菌の耐性頻度 -2000年と2001年の合計-

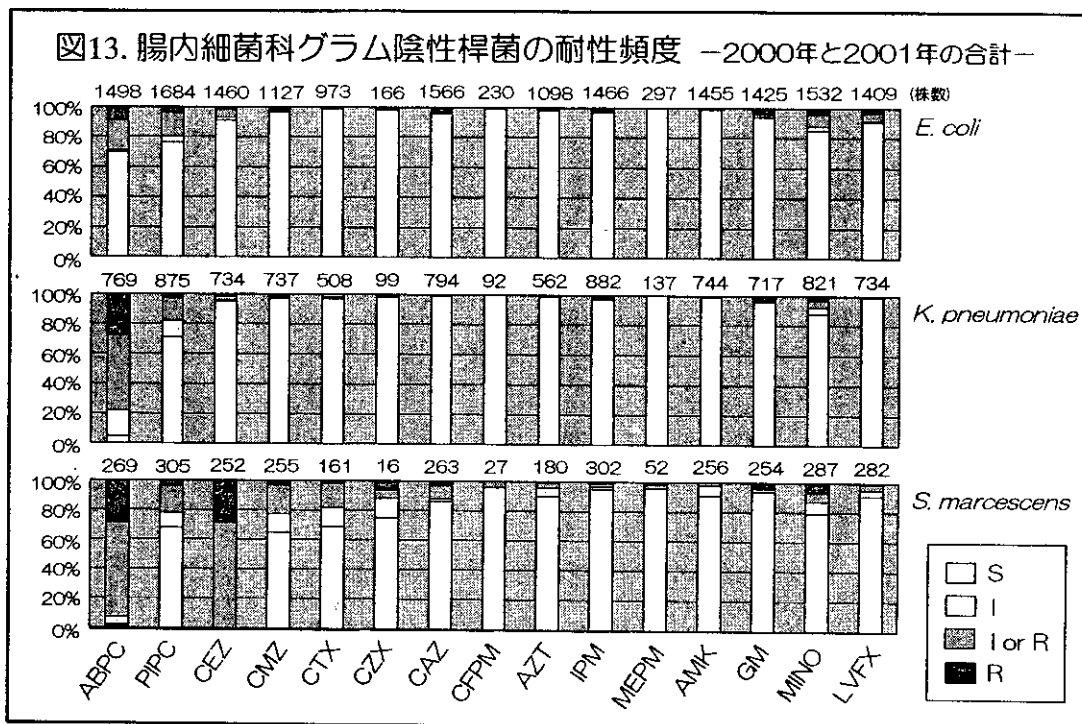


図14. 緑膿菌の耐性頻度

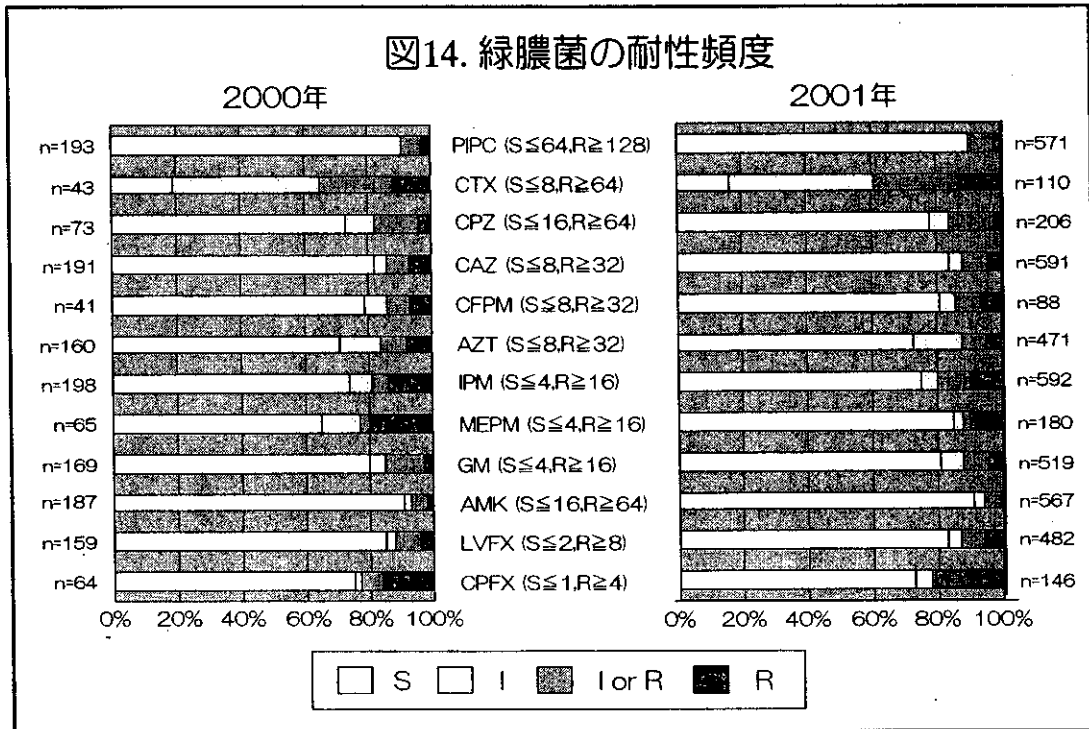


図15.ルーチン検査における血液検体の常在菌による汚染調査

— 結 果 —

参加施設数：東北大、和歌山県立医大、愛媛大、東邦大、
神奈川県衛生看護専門学校附属病院

検査方法：1施設(東邦大)のみ1の方法、その他の施設は2の方法で施行

検査した血液ボトルの数：126本(入院63本、外来63本)

	入院例	外来例	入院・外来例
培養陰性	93.7% (59/63)	93.7% (59/63)	96.0% (121/126)
<i>B. cepacia</i>	1.6% (1/63)	0% (0/63)	0.8% (1/126)
<i>S. epidermidis</i>	0% (0/63)	1.6% (1/63)	0.8% (1/126)
<i>S. Epidermidis</i> 以外のCNS	1.6% (1/63)	0% (0/63)	0.8% (1/126)
分類不能のグラム陽性桿菌	3.2% (2/63)	0% (0/63)	1.6% (2/126)

図16. 汚染菌混入検体の頻度と汚染菌の内訳

	文献1	文献8	文献10	文献12	文献13	文献17	文献18	文献19
汚染菌混入検体の頻度	2.62% (333/12692)	3.1% (120/3851)	入院例 2.5% 外来例 2.1%		2.6% (224/8462)	4.97% (421/8467)	1.4% (513/37156)	
汚染菌の内訳								
CNS	76.9%	86.7%		72.6%	47.0%	79.8%	80.5%	57.7%
<i>S. aureus</i>				1.6%			0.2%	5.3%
<i>Micrococcus</i> spp.	2.9%				3.6%			
Viridans streptococci	4.7%			4.4%		11.2%	3.2%	
α -Hemolytic streptococci					12.7%			
<i>Enterococcus</i> spp.				1.9%				
<i>Bacillus</i> spp.	4.7%	2.5%		1.4%	5.6%	4.7%	3.8%	
<i>Corynebacterium</i> spp.	3.8%	10.0%		6.4%	4.8%	4.3%	9.6%	26.8%
<i>Pseudomonas</i> spp.				0.1%			0.2%	0.8%
<i>Enterobacter</i> spp.							0.2%	
<i>Haemophilus</i> spp.							0.2%	
<i>Acinetobacter</i> spp.		0.8%		0.1%			0.2%	
<i>Neisseria</i> spp.							0.2%	
<i>Propionibacterium</i> spp.	7.0%			6.1%	26.3%			
<i>Clostridium</i> spp.				1.6%				0.8%
<i>Candida</i> spp.								0.4%
その他				3.8%			1.7%	8.2%

図17. 血液培養における菌種別にみた汚染菌の頻度

	文献8	文献11	文献12	文献13	文献18	文献19
好気性菌または適性嫌気性菌						
グラム陽性菌						
CNS	67.5%	入院63.0%:外来62.0%	81.8%	63.8%	69.4%	69.4%
<i>S. aureus</i>			6.4%		1.7%	25.7%
<i>Enterococcus</i> spp.			16.1%		1.8%	
Viridans streptococci		入院33.0%:外来32.0%	49.3%		23.8%	
<i>S. pneumoniae</i>			0%		0%	
<i>Bacillus</i> spp.		入院70.8%:外来68.0%	91.7%	100%	94.7%	
<i>Corynebacterium</i> spp.	80.0%	入院78.7%:外来68.2%	96.2%	100%		100.0%
グラム陰性菌						
<i>E. coli</i>			0%		0%	0%
<i>K. pneumoniae</i>			0%		0%	0%
<i>Pseudomonas</i> spp.			1.6%		1.1%	5.6%
<i>Enterobacter</i> spp.			0%		2.3%	0%
<i>S. marcescens</i>			0%		0%	0%
<i>Proteus</i> spp.			0%		0%	0%
<i>Acinetobacter</i> spp.	33.3%		6.3%		6.7%	
嫌気性菌						
<i>Propionibacterium</i> spp.		入院85.0%:外来84.0%	100.0%	92.9%		
<i>Clostridium</i> spp.			46.4%		0%	100.0%
<i>Bacteroides</i> spp.			0%		0%	0%
真菌						
<i>Candida</i> spp.			0%		0%	5.4%

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

院内感染対策サーベイランスにおける population at risk の設定
～薬剤耐性菌感染症発生リスクと入院期間の関係から～

分担研究者 吉田勝美 聖マリアンナ医科大学予防医学教室 教授

研究要旨： 院内感染対策サーベイランスの疫学的評価指標になる感染症発生率は分母の population at risk の設定が重要である。本研究では、国立熊本病院の 2000 年度と 2001 年度の全入院患者を対象にして、入院数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率と入院人数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率を比較検討するとともに、生存分析の手法を応用して薬剤耐性菌感染症発生リスクと入院期間の関係を調べた。本研究の結果から、①院内感染対策サーベイランスにおいて年齢階級間の比較や複数の病院間の比較、長期経年的比較を目的にする場合、入院期間の影響が考慮される入院人数あたりの感染症発生率を用いる必要がある、②院内感染対策サーベイランスにおいて入院人数あたりの感染症発生率を用いるとすれば、入院期間が 16 週以上の者を population at risk から除外する、もしくは層別すべきと考えられた。

研究協力者：須賀万智
（聖マリアンナ医科大学予防医学教室）

A. 研究目的

院内感染対策サーベイランスの疫学的評価指標の 1 つに、感染症発生率が用いられている。感染症発生率は分母の population at risk の設定により、1 入院を 1 risk とする入院数あたりの発生率と、入院 1 人 1 日を 1 risk とする入院人数あたりの発生率と、2 通りの定義が考えられる（図 1）。

昨年度、国立熊本病院の 2000 年度全入院患者 9172 名（男性 4329 名、女性 4843 名）を対象にした検討から、入院数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率と入院人数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率は、年齢階級別にみたとき、一部解離する傾向にあることを報告した¹⁾。すなわち、年齢が高いほど発生率が高いという年齢差の傾向は入院数あたりの発生率においてより顕著であり、入院期間が比較的短期である 10 歳未

満の小児でとくに 2 つの発生率の解離が見られた。これらの結果は入院期間の影響が考慮されない入院数あたりの発生率を用いることの限界^{2,3)}を示唆しており、入院期間の影響が考慮される入院人数あたりの発生率を用いることが望ましいと考えられた。

ただ、入院人数あたりの発生率は感染症発生リスクが入院期間に依存せず一定であることを前提としている。院内感染対策サーベイランスにおいて入院人数あたりの感染症発生率を用いるとすれば、感染症発生リスクが入院期間に依存せず一定であることを保障する必要がある。そこで、本研究では、データベースの拡充をはかり、国立熊本病院の 2000 年度と 2001 年度の全入院患者を対象にして、入院数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率と入院人数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率をもとめ、昨年度の結果を再確認するとともに、生存分析の手法を応用して薬剤耐性菌感染症発生リスクと入院期間の関係を調べた。

B. 研究方法

国立熊本病院の入退院記録をもとに、2000年4月1日から2002年3月31日までに入院治療を受けた患者、のべ18569名（男性8960名、女性9609名）を対象にした。表1は本研究対象の性年齢階級別分布である。本研究対象の性年齢階級別分布は平成11年患者調査における入院患者の性年齢階級別分布（全国推計による）にほぼ等しい⁴⁾。

薬剤耐性菌感染症発生については、厚生科学研究事業「薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究」研究班の院内感染対策サーベイランス実施マニュアルにもとづいて記録されており、2000年度と2001年度の薬剤耐性菌感染症発生報告をもとに、2000年4月1日から2002年3月31日までに確認された薬剤耐性菌感染症254件について患者の属性情報を入手した。これら254件のうち、新規感染は213件である。同一入院期間中、複数回の新規感染を確認された患者が8名存在したが、これら症例については初回のみを計上して、205件を新規感染の対象にした。

まず、昨年度同様の方法⁵⁾を用いて、2000年4月から2002年3月までの月別薬剤耐性菌感染症発生率および年齢階級別薬剤耐性菌感染症発生率を、入院数あたりの発生率と入院人日数あたりの発生率という2通りでもとめた。

次いで、入院日から薬剤耐性菌感染症発生を確認した日または退院日または2002年3月31日までを観察期間にして、生命保険数理法を用いて、入院人日数あたりの薬剤耐性菌感染症非発生率および薬剤耐性菌感染症累積発生率をもとめた。性別や年齢階級別の薬剤耐性菌感染症非発生率の比較においてはウィルコクソンの順位検定による有意差検定を実施した。

なお、統計学的解析をおこなうにあたり、SAS System version 8.2を使用した。

C. 研究結果

● 月別薬剤耐性菌感染症発生率の比較

表2、図2は1000入院あたりの月別薬剤耐性菌感染症発生率、表3、図3は10000入院人日あたりの月別薬剤耐性菌感染症発生率である。1000入院あたりの発生率と10000入院人日あたりの発生率は一致した月別変動を示した。

● 年齢階級別薬剤耐性菌感染症発生率の比較

表4、図4は年齢階級別薬剤耐性菌感染症発生率である。1000入院あたりの発生率においても、10000入院人日あたりの発生率においても、年齢が高いほど発生率が高いという年齢差の傾向を認めた。しかし、このような年齢差の傾向は1000入院あたりの発生率においてより顕著であり、10歳未満の小児と50歳以上でとくに2つの発生率の解離が見られた。

● 薬剤耐性菌感染症発生リスクと入院期間の関係

図5は薬剤耐性菌感染症非発生率曲線、図6は薬剤耐性菌感染症累積発生率曲線である。入院からの期間が16週を越えると、どちらも曲線が横ばいになり、薬剤耐性菌感染症発生リスクが低下することがわかる。

図7は年齢階級別薬剤耐性菌感染症非発生率曲線、図8は年齢階級別薬剤耐性菌感染症累積発生率曲線である。薬剤耐性菌感染症非発生率は19歳未満、20～59歳、60歳以上という年齢別3群間の有意差を認め ($p < 0.01$)、年齢が高いほど薬剤耐性菌感染症発生リスクが高いという年齢差の傾向を認めた。なお、性別の比較から有意差を認めていない ($p = 0.72$)。

D. 考察

本研究では、国立熊本病院の2000年度と2001年度の全入院患者を対象にして、入院数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率と

入院人日数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率を比較検討するとともに、生存分析の手法を応用して薬剤耐性菌感染症発生リスクと入院期間の関係を調べた。

● 入院数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率と入院人日数あたりの薬剤耐性菌感染症発生率の比較

1000 入院あたりの発生率と 10000 入院人日あたりの発生率は一致した月別変動を示した。しかし、年齢階級別にみたとき、年齢が高いほど発生率が高いという年齢差の傾向は 1000 入院あたりの発生率においてより顕著であり、10 歳未満の小児と 50 歳以上でとくに 2 つの発生率の解離が見られた。これらの結果は昨年度の結果を再確認するものである。

入院数あたりの発生率と入院人日数あたりの発生率の違いは入院期間の影響が考慮されるかどうかにある (図 1)。入院期間の影響が考慮される入院人日数あたりの発生率にくらべ、入院期間の影響が考慮されない入院数あたりの発生率は若齢者の短期入院や高齢者の長期入院の影響を受けやすい。実際、本研究対象集団においても年齢が高いほど入院日数が多いことが確認されており (図 9)、年齢階級別にみたときの 2 つの発生率の解離は、一部、入院期間の差を反映していると考えられた。入院数の算出にくらべ、入院人日数の算出は煩雑であり、現行の院内感染対策サーベイランスにおいて入院人日数あたりの感染症発生率を用いることは難しい。しかし、本研究の結果から、年齢階級間の比較や複数の病院間の比較、長期経年的比較を目的にする場合、入院期間の影響が考慮される入院人日数あたりの発生率を用いる必要があると考えられた。今後、入院人日数の算出とそれを分母にした発生率による評価を可能にするような体制を整備して、データの収集→評価→還元を体系的におこなうシステムを構築することが期待される。

● 薬剤耐性菌感染症発生リスクと入院期間の関係

10000 入院人日あたりの発生率による感染症非発生率曲線と感染症累積発生率曲線は入院からの期間が 16 週を越えると横ばいになり、入院 16 週以前と 16 週以後の薬剤耐性菌感染症発生リスクが異なる可能性が示唆された。院内感染対策サーベイランスにおいて入院人日数あたりの感染症発生率を用いるとすれば、感染症発生リスクが入院期間に依存せず一定であるという前提条件を満たす population at risk を設定する必要がある。本研究の結果から、入院期間が 16 週以上の者を population at risk から除外する、もしくは層別すべきと考えられた。

19 歳未満、20~59 歳、60 歳以上という 3 群を比較したとき、年齢が高いほど薬剤耐性菌感染症発生リスクが高いという年齢差の傾向を認め、高齢者の易感染性が示唆された。先述の結果を考えあわせると、従来、報告されている高齢者の高感染症発生率 (入院数あたりの発生率による) は易感染性による真の効果と長期入院による見かけの効果の両方が含まれると考えられた。今後、入院人日数あたりの発生率を指標にして、高齢者など、易感染性をしめすサブクラスを明らかにすることが期待される。

● 結論

- ① 院内感染対策サーベイランスにおいて年齢階級間の比較や複数の病院間の比較、長期経年的比較を目的にする場合、入院期間の影響が考慮される入院人日数あたりの感染症発生率を用いる必要がある。
- ② 院内感染対策サーベイランスにおいて入院人日数あたりの感染症発生率を用いるとすれば、入院期間が 16 週以上の者を population at risk から除外する、もしくは層別すべきと考えられた。

E. 参考文献

1. 須賀万智, 真鍋健一, 宮崎久義, 吉田勝美. 院内感染対策サーベイランスにおける population at risk の評価. 環境感染 2002;17:187-194.
2. 小林寛伊, 廣瀬千也子監訳. サーベイランスのための CDC ガイドライン—NNIS マニュアル 1999 年版より. 大阪:メディカ出版, 1999.
3. Pottinger JM, Herwaldt LA, Perl TM. Basics of surveillance: an overview. Infect Cont Hosp Epidemiol 1997;18:513-527.
4. 厚生省大臣官房統計情報部編. 平成 11 年度厚生省患者調査報告. 厚生統計協会, 1999

	“1入院”を 1riskとする場合	“入院1日”を 1riskとする場合
分母 (population at risk)	入院数	入院人日数
入院期間の影響	考慮しない	考慮する

図1: 感染症発生率の定義

表1: 本研究対象の性年齢階級別分布

		年齢										
		全体	10歳未満	10-19歳	20-29歳	30-39歳	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80-89歳	90歳以上
全体	全体	18569	958	820	1317	1070	1561	2321	3147	4317	2490	568
	非感染	18364	954	818	1310	1062	1555	2300	3118	4260	2438	549
	新規感染 \$	205	4	2	7	8	6	21	29	57	52	19
男性	全体	8960	580	521	610	462	661	1102	1607	2182	1065	170
	非感染	8847	579	521	606	457	659	1087	1588	2153	1037	160
	新規感染 \$	113	1	0	4	5	2	15	19	29	28	10
女性	全体	9609	378	299	707	608	900	1219	1540	2135	1425	398
	非感染	9517	375	297	704	605	896	1213	1530	2107	1401	389
	新規感染 \$	92	3	2	3	3	4	6	10	28	24	9

(数字: 人数)

\$1回の入院において複数回の新規感染を確認した場合は初回のみを計上した

表2：1000入院あたりの月別薬剤耐性菌感染症発生率

年度	月	入院数			耐性菌感染症発症件数 ↓			耐性菌感染症発生率 ↓		
		全体	男性	女性	全体	男性	女性	全体	男性	女性
2000	4	1099	516	583	9	4	5	8.2	7.8	8.6
	5	1126	523	603	6	4	2	5.3	7.6	3.3
	6	1191	560	631	12	7	5	10.1	12.5	7.9
	7	1174	554	620	6	3	3	5.1	5.4	4.8
	8	1163	543	620	4	4	0	3.4	7.4	0.0
	9	1116	516	600	5	3	2	4.5	5.8	3.3
	10	1165	557	608	7	3	4	6.0	5.4	6.6
	11	1221	574	647	7	4	3	5.7	7.0	4.6
	12	1213	572	641	10	3	7	8.2	5.2	10.9
	1	1096	515	581	9	6	3	8.2	11.7	5.2
	2	1194	582	612	10	6	4	8.4	10.3	6.5
	3	1273	602	671	16	11	5	12.6	18.3	7.5
2001	4	1160	564	596	9	5	4	7.8	8.9	6.7
	5	1230	582	648	4	2	2	3.3	3.4	3.1
	6	1203	597	606	13	10	3	10.8	16.8	5.0
	7	1226	625	601	9	1	8	7.3	1.6	13.3
	8	1270	627	643	11	7	4	8.7	11.2	6.2
	9	1191	613	578	5	4	1	4.2	6.5	1.7
	10	1298	647	651	10	5	5	7.7	7.7	7.7
	11	1257	620	637	6	4	2	4.8	6.5	3.1
	12	1226	592	634	8	6	2	6.5	10.1	3.2
	1	1157	561	596	11	5	6	9.5	8.9	10.1
	2	1268	618	650	9	2	7	7.1	3.2	10.8
	3	1265	620	645	9	4	5	7.1	6.5	7.8
計 (のべ)		28782	13880	14902	205	113	92	7.1	8.1	6.2

↑11回の入院において複数回の新規感染を確認した場合は初回のみを計上した
 †1000入院あたりの耐性菌感染症発症件数

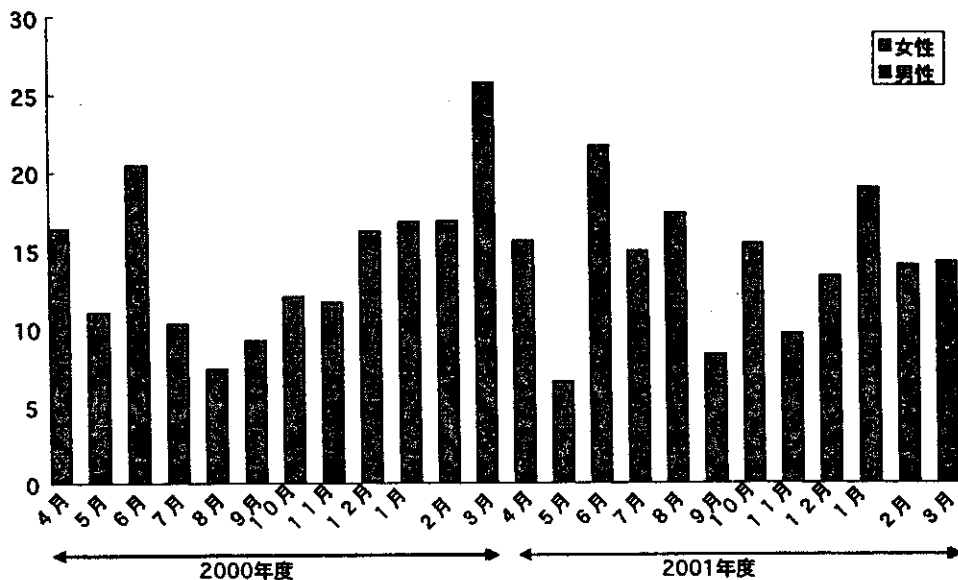


図2：1000入院あたりの月別薬剤耐性菌感染症発生率