

20030525

厚生労働科学研究費補助金

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

(H15 - 新興 - 10)

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 荒川 宜親

平成16(2004)年4月

平成15年度 厚生労働科学研究費補助金  
(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 細菌第二部	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	大阪府立母子保健総合医療センター 新生児課	部 長
	小西敏郎	NTT 東日本関東病院	副院長 外科部長
	武澤 純	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 生体管理医学講座 救急・集中治療医学	教 授
	藤本修平	群馬大学大学院医学系研究科 生体防御機構学講座細菌感染制御学	講 師
	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 授	
吉田勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学教室	教 授	
主任研究者 の 研究協力者	加藤はる 八木哲也 柴田尚宏 柴山恵吾 土井洋平 山根一和 鈴木里和 小澤良之 石川暁志 和知野純一 金井京子	国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部 国立感染症研究所 細菌第二部	
分担研究者 の 研究協力者	犬塚和久 郡 美夫 佐藤智明 長沢光彰 村瀬光春	愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院検査部 千葉市立病院検査部 静岡県立がんセンター 防衛医科大学附属病院検査部 愛媛大学医学部附属病院検査部	

区 分	氏 名	所 属
分担研究者 の 研究協力者 (続 き)	今任拓也	福岡大学医学部衛生学教室
	谷口清洲	国立感染症研究所感染症情報センター
	森兼啓太	国立感染症研究所感染症情報センター
	志賀清悟	順天堂伊豆長岡病院新生児科
	側島久典	名古屋第二赤十字病院新生児科
	中村友彦	長野こども病院新生児科
	宇藤裕子	大阪府立母子保健総合医療センター NICU
	大野真理子	大阪府立母子保健総合医療センター NICU
	岡みどり	大阪府立母子保健総合医療センター NICU
	松原弥生	大阪府立母子保健総合医療センター NICU
	竹森和美	大阪府立母子保健総合医療センター NICU
	小瀬良幸恵	大阪府立母子保健総合医療センター NICU
	西岡みどり	看護大学校
	小林寛伊	関東病院
	埋田聖子	聖隷浜松病院
	大久保 憲	NTT 西日本東海総合病院
	岡 裕爾	日立総合病院
	草地信也	東邦大学
	向野 賢治	福岡大学
	永井 勲	社会保険紀南総合病院
	西田 博美	博仁会共済病院
	横山 隆	広島大学
	佐和 章弘	広島マツダ病院
	針原 康	NTT 東日本関東病院
	星 邦彦	東北大学医学部附属病院集中治療部
	江島 豊	東北大学医学部附属病院集中治療部
	伊佐之孝	群馬大学医学部附属病院集中治療部
	林 淑朗	群馬大学医学部附属病院集中治療部
	境田康二	船橋市立医療センター集中治療科
	大橋さとみ	新潟大学医学部附属病院集中治療部
	橋本圭司	島根医科大学医学部附属病院集中治療部
	越崎雅行	島根医科大学医学部附属病院集中治療部
	片山 浩	岡山大学医学部附属病院集中治療部
小濱啓次	川崎医科大学病院救急医学講座	
木村文彦	川崎医科大学病院救急部	

区 分	氏 名	所 属
分担研究者 の 研究協力者 (続 き)	多田恵一	広島市民病院集中治療部
	武藤 純	広島市民病院集中治療部
	前川剛志	山口大学医学部救急医学
	山下 進	山口大学医学部救急医学
	藤本憲史	山口大学医学部救急医学
	土手健太郎	愛媛大学医学部附属病院集中治療部
	吉武重徳	大分医科大学医学部附属病院集中治療部
	久木田一朗	琉球大学医学部附属病院集中治療部
	徳嶺譲芳	琉球大学医学部附属病院集中治療部
	平井勝治	奈良県立医科大学附属病院集中治療部
	多治見公高	秋田大学医学部附属病院救急部
	田中博之	秋田大学医学部附属病院救急部
	岡田邦彦	JA 長野厚生連佐久総合病院 集中治療部/救命救急センター
	瀬川 一	京都大学医学部附属病院集中治療部
	夜久英明	神戸大学医学部附属病院集中治療部
	榊原陽子	名古屋大学医学部附属病院集中治療部
	奥村 徹	順天堂大学医学部附属総合診療科
	菅野治重	高根病院内科
	稲松孝思	東京都老人医療センター感染症科
	飯沼由嗣	京都大学医学部附属病院検査部
	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	新潟大学医学部附属病院検査部
	草野展周	岡山大学医学部附属病院検査部
	吉澤靖之	東京医科歯科大学医学部 老年病総合臨床医学
	西堀真一	東京医科歯科大学附属病院検査部
	永沢善三	佐賀医科大学附属病院検査部
	田辺一郎	佐賀医科大学附属病院検査部
	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附属病院感染制御部
	高橋孝行	神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科
	砂川慶介	北里大学医学部感染症学
	竹村 弘	聖マリアンナ医科大学微生物
	満田年宏	横浜市立大学医学部附属病院検査部
渡辺邦友	岐阜大学嫌気性菌実験施設	

区 分	氏 名	所 属
分担研究者 の 研究協力者 (続 き)	村上啓雄	岐阜大学医学部附属病院生体支援センター
	一山 智	京都大学大学院医学研究科臨床病態解析学
	千田一嘉	京都大学医学部附属病院検査部
	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	産業医科大学泌尿器科
	村谷哲朗	産業医科大学泌尿器科
	河野 茂	長崎大学医学部病態解析制御学
	平潟洋一	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
	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
	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)
	須賀万智	聖マリアンナ医科大学予防医学教室

## 目 次

### I.総括研究報告書

荒川宜親	薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究	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	15
畝 博	Neonatal Intensive Care Unit における院内感染のリスク評価	52
岡部信彦	院内感染対策サーベイランスにおける解析結果の還元・提供に関する研究	58
北島博之	新生児集中治療室 (NICU) におけるMRSA感染撲滅対策について	62
小西敏郎	手術部位感染 (SSI) のサーベイランス	70
武澤 純	施設間比較に関するICU部門のデータ解析及び還元に関する研究	78
藤本修平	院内感染対策サーベイランスの効率化に関する研究	87
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 (全入院部門)	95
山口恵三	「薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究」 検査部門サーベイランス	112
吉田勝美	集中治療室 (ICU) 内獲得感染症による医療負担の評価	134
III.研究成果の刊行に関する一覧表		140
IV.研究成果の刊行物・別冊		145
V.参考資料、その他		197

1. 総括研究報告書  
(平成15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 細菌第二部）

### 研究要旨

近年、国内外の医療施設を問わず、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腸球菌(VRE)などの様々な耐性菌や細菌による院内感染症が増加し、大きな医療問題や社会的関心事となっている。このような事態の中で、各々の医療施設においては、院内感染症対策の実施が重要な課題となっており、それを支援する事が強く求められている。そこで、わが国の医療現場で分離される細菌や耐性菌、それらによる感染症の実態や概要を把握し、参加施設に還元することを目的として、平成12年度より「院内感染対策サーベイランス事業（以下、事業）」が厚生労働省により開始された。本研究班では、院内感染症や薬剤耐性菌の発生動向を把握しさらに、院内感染症の発生に関連するリスク因子などを分析評価する為に必要な事項について研究を行いつつ、かつ「事業」の円滑な実施、運営の為に必要な諸問題について検討し、科学的な視点から「事業」の運用に必要な様々な助言や支援を行った。

平成15年度は、研究班全体としては、「事業」に参加している各医療施設からのデータ提出などの作業を確実にし、しかも省力化を可能とするため、インターネット環境を活用しオンラインで、サーベイランスデータの提出と還元を可能とするシステムの充実の為、支援と協力を行った。また、検査部門、集中治療(ICU)部門、全入院患者部門、手術部位感染症(SSSI)部門、新生児集中治療部門(NICU)の各サーベイランス部門毎に、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などが、各々の部門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、収集データの疫学的な検討と解析、ホームページを通じての解析結果の還元方法の検討、データの集積や効果的なデータベースの管理方法、さらにサーベイランスデータの提出と解析、還元の迅速化を図る為の電子的ネットワークの構築、院内感染事例から分離された薬剤耐性菌の遺伝子型別などに関する解析や研究などが行われた。

### 分担研究者（50音順）

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  
武澤 純 名古屋大学医学部  
救急医学/集中治療部 教授  
藤本修平 群馬大学医学部微生物学 講師  
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

### A. 研究目的

1980年代より、欧米の医療施設において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腸球菌(VRE)など様々な薬剤耐性菌が出現し、1990年代に入ると国内の医療施設においてもMRSAが広く定着しはじめ、さらにVREも1990年代の後半から国内各地の医療施設において院内感染症や血流感染症、術後感染症等の起因菌として散発的に分離されるようになり、我が国の医療現場を脅かす要因の一つとなりつつある。一方、近年では、耐性菌ではない通常のセラチア、エンテロバクター、緑膿菌などによる同時多発性の血流感染症が国内各地の医療機関でしばしば発生し、死亡者も出るな



ど、医療施設内で発生する二次的な感染症（いわゆる院内感染症、病院感染症）は社会的にも重大な関心事の一つとなっている。院内感染症は、一般的に MRSA や VRE などの薬剤耐性菌による場合が多く、WHO（国際保健機構）や米国 CDC（Centers for Disease Control and Prevention: 米国疾病対策センター）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、米国では、薬剤耐性菌による感染症の監視と対策強化するため、CDC を中心に FDA や NIH、USDA など 10 の政府機関が連携し「A Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance」を 2000 年に発表するなど、薬剤耐性菌の問題は個別の医療施設内のみの問題ではなく、国家レベルで対応すべき最重要問題の一つとして提起され、その対策が進められている。

特に、欧米や我が国のように、既に高度な癌治療、血液疾患治療、臓器移植などの先端医療や高度医療が各地の基幹的医療施設において日常的に実施されている「医療先進国」では、医療施設内で二次的に発生する感染症、特に MRSA や耐性緑膿菌などによる感染症は、患者の予後や治療成績を悪化させる主要な因子として大きな障碍となる事が、多くの臨床家の報告により共通的な認識となっている。また、どのような規模や専門科を擁する医療施設であっても、今や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り、実効ある予防策や対策の実施が強く求められている。そこで、国内の医療施設で分離される臨床分離菌における薬剤耐性の獲得状況やそれらによる感染症の実態、さらに経時的な発生动向の推移を把握し、全国的な平均値的指標・基準となるべき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」の構築が強く求められている。これが完成することにより個々の医療施設における院内サーベイランスの結果を全国的な平均的状況と比較対照とする事が可能となり、各々の医療施設は、自ら

の状況を客観的に自己評価し、各施設における院内感染対策に役立てる事が可能となる。既に、米国では 1970 年代より CDC が中心となり 200 余施設の医療施設の参加の下に、米国内院感染サーベイランス (National Nosocomial Infection Surveillance: NNIS) が実施され、血流感染症や手術部位感染症の実態やその動向が把握されている。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構築されたり検討されつつある。

我が国では、1960 年代から各種の抗菌薬開発が意欲的に進められ、多くの有効な抗菌薬が多数開発導入されてきた。その結果、海外では未だ一般的ではないカルバペネム、ニューキノロンなどの多数の新規抗菌薬を、我国では特段の制約や規制もなく臨床現場で比較的自由に使用する事が可能な国際的にも希有な医療環境に置かれてきた。その結果、国内の医療施設においてそれら新薬等に対する耐性菌が出現し広がりつつあるなど海外とは異なった「特異」な状況に遭遇しつつある。例えば、VRE や ESBL 産生菌は少ない反面、カルバペネムやフルオロキノロン、アミカシンなどに多剤耐性、高度耐性を獲得した緑膿菌などが各地の医療施設から散見されるなどである。また、医療機関の職員構成や配置なども米国とは大きく異なっている。

そこで、NNIS など海外の経験を参考にしつつ我が国の現状や実情に合致した「院内感染対策サーベイランス」システムの構築が社会的に強く求められており、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。したがって、本研究班では、薬剤耐性菌の発生动向やそれによる感染症に関する研究を行いつつ、「事業」を下支えし、あるいは側面から支援する事を主要な目的として研究を実施、継続した。

## 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

「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12～14年度に実施された研究班の研究成果を踏まえ、新たに「検査部門」、「集中治療部門(ICU)」、「全入院患者部門」、「手術部位感染症(SSI)部門」、「新生児集中治療部門(NICU)」の5つのサーベイランス部門について、各々随時、検討会議を開催し、それぞれの部門におけるサーベイランスの実施や運営方法と運用状況、データの集積、点検、解析結果、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、サーベイランスデータの質的向上を図る為、細菌検査、特に細菌の同定や薬剤感受性試験法の精度管理法の向上を目的として、昨年度に引き続き「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)日本臨床衛生検査技師会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大小の会議が個別に持たれた。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持たれた。

一方、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」として実施するための支援を行った。

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、疫学的視点からデータの集計や解析方法の点検や検討、データベース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、サーベイランスデータの提出とデータベース化、データの集計、解析結果の還元などの諸作業の省力化、迅速化を図る為、インターネット環境を活用したシステムの構築を支援した。

さらに、主任研究者である荒川とその研究協力者により、本研究に関連してその情報が得られた院内感染症などの症例などから分離された薬剤耐性菌について解析が実施された。

(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遡って逆に患者の個人名を特定することは不可能である。しかし、研究班外へのデータの漏出などが発生しないよう、その取り扱いについては、管理者を限定する等十分な配慮を行っている。

## C. 研究結果

### 1. データの提出と解析、還元のオンライン化とその稼働

図に示すごとく、サーベイランスのデータの提出と蓄積、集計、解析結果の還元をインターネット環境を活用し半自動化し、作業の省力化と迅速化の実現に向け、支援を行った。その結果、平成15度末には、図1～5に示すようなデータの提出と集計・解析、還元のオンライン化が実現する見込みとなった。

### 2. 各サーベイランス部門毎の検討結果と成果

#### a. ICU部門サーベイランス研究グループ

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業のICU部門に参加する30施設の中から18施設を抽出し、それらの施設から収集した院内感染にかかわるリスク因子、患者転帰、起炎菌などの情報をもとに、全ICU部門参加施設を対象とした情報の解析と還元方法を確立した。この還元方法によって、院内感染対策に関する統一された臨床指標による施設間比較が可能となり、サーベイランス事業参加施

設全般に対する標準化された情報還元が可能となり、サーベイランス事業の更なる発展につながると思われる。詳しくは、武澤先生の分担研究報告書を参照。

#### b. 全入院患者部門サーベイランス研究グループ

全入院患者部門サーベイランス研究グループは1998年より国立病院・療養所のネットワークを利用して薬剤耐性菌サーベイランスシステムの構築と維持を目指してきた。参加施設は、当初7施設であったが、2003年10月現在では27施設に拡大している。

調査対象菌種はMRSA、PRSP、多剤耐性緑膿菌、MRSAと多剤耐性緑膿菌の混合感染、メタロβラクタマーゼ産生グラム陰性杆菌、MRSAとメタロβラクタマーゼ産生グラム陰性杆菌の混合感染、VRE、VRSA、その他危険な薬剤耐性菌である。

2000年4月から2003年10月までの43ヵ月間の報告された情報を分析した。総入院患者数は、1,108,211名で、感染者数は6,080名であった。その内訳は、MRSA5,333件(87.68%)、PRSP(PISPを含む)449件(7.38%)、多剤耐性緑膿菌166件(2.73%)、MRSAと多剤耐性緑膿菌の混合感染は85件(1.40%)、メタロβラクタマーゼ産生グラム陰性杆菌39件(0.64%)、MRSAとメタロβラクタマーゼ産生グラム陰性杆菌の混合感染は6件(0.1%)、VREは4件(内1例は保菌)(0.07%)であった。感染率の平均は5.49%で、罹患率の平均は4.40%であった。

本システムは、国立病院等総合情報ネットワーク(HOSPnet)を利用しており、現在までのところほぼ完全に継続・維持ができています。また、即時性があり、情報の還元を受けた各施設は、全体の中での自施設の状況把握、及びVRE、VRSA等の即時報告により速やかな感染症発生動向を知ることができる。継続的な情報の提供と還元は、感染症対策に大きく貢献していると思われる。詳しくは、宮崎先生の分担研究報告書を参照。

#### c. 検査部門サーベイランス研究グループ

平成12年7月～平成15年6月までの「院内感染サーベイランス」事業「検査部門サーベイランス」における分離菌の動向について検討した。検体の菌陽性率は、3ヵ月毎の集計では血液で10～14%、髄液で4～6%(但し、平成12年7～9月を除く)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18.9～23.9%と最も多く、その他では皮膚常在菌である *S. epidermidis* や *S. epidermidis* 以外の CNS、あるいは *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*E. faecalis* など従来から院内感染として注意が必要とされている菌も多数分離されていた。髄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. epidermidis* や CNS を除けば *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。血液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9歳以下の小児から分離された株は10%以下の頻度であったが、*S. pneumoniae*、*B. cepacia*、*H. influenzae*、*S. agalactiae* は9歳以下の小児からも多数分離されており、特に *H. influenzae* では70%以上もの株が9歳以下の小児から分離されていた。髄液分離菌の年齢階層別分離頻度では9歳以下の小児から分離された株の頻度は血液分離株よりもやや高い傾向がみられた。特に *H. influenzae* や *C. albicans* では全分離株の80%近くを、また *S. agalactiae* では約60%を9歳以下の小児から分離された株が占めていた。薬剤感受性の検討では *S. aureus* における MRSA の割合は67.1～68.7%で、VCM に対しては全ての株が感性であった。腸球菌も VCM 耐性株はみられなかった。腸内細菌科のグラム陰性桿菌では *E. coli* や *K. pneumoniae* において CAZ に耐性を示すものが数%ずつみられたが増加傾向はなかった。*P. aeruginosa* では IPM、MEPM に耐性を示す株が10～20%の頻度でみられた。また、アミノグリコシド系抗菌薬に対しては10～20%近くの株が、ニューキノロン系抗菌薬に対しては20～30%近くの株が耐性を示した。詳しくは、山口先生の分担研究報告書を参照。

#### d. 新生児集中治療室 (NICU) 部門サーベイランス研究グループ

新生児は無菌的状态で生まれ、周囲の細菌が容易に定着するため、新生児を扱う施設ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 保菌が容易に起こりうる。特に、新生児集中治療室 (NICU) は児

を集団で扱うため MRSA 保菌が容易に広まり得る。本邦の NICU では 1980 年代から MRSA が感染症の起炎菌として重要となり、その後全国の NICU はこの MRSA 保菌対策に取り組んできた。しかし、MRSA の NICU からの完全な排除は困難をきわめ、小児科学会新生児委員会では 1990 年にその旨を提言として学会誌に掲載した。一方 2001 年に我々の行ったアンケート調査 (2002 年班研究報告) では、解析対象の 60 施設のうち 12 施設が、過去 1 年間で 1 ヶ月以上 MRSA 保菌児がゼロであった経験をもち、これらの施設は年間平均総入院数が 268 名で、超低出生体重児の平均入院数が 18 名、極低出生体重児で 50 名の中規模以上の施設であった。このうち 7 施設は VLBW における MRSA 感染症の発症はなく、残りの 5 施設でも総感染に占める MRSA の感染は 12%、8%、6%、4%、2% と非常に低率であった。つまり、MRSA をほぼ駆逐できている病院が 60 施設のうち 7 施設はあるということである。このように本邦の NICU の MRSA をめぐる状況には変化が見られている。

また分担研究者の施設では、最近の MRSA 保菌対策の研究から、1998 年から 5 年をかけて予防対策を施した結果、MRSA が病棟開設以来 22 年間で初めて撲滅できた。そこで現時点で考え得る NICU の MRSA 感染予防対策を示す。詳しくは、北島先生 分担研究報告書を参照。

#### e. 手術部位感染症 (SSI) サーベイランス部門研究グループ

1999 年より日本環境感染学会の JNIS 委員会が中心となって進めてきたわが国の SSI のサーベイランスは当初 9 施設でスタートしたが、2004 年 2 月には 63 施設が SSI サーベイランス研究会に加わるまで発展した。2003 年 10 月までの集計で、36 施設から総計 20948 例のデータが提出され、SSI は 1394 例に発生し、発生率は 6.7% であった。

SSI サーベイランスを行うことで、徐々にではあるが SSI 発生率が下がってきているので、わが国でも広く多施設共同で SSI サーベイランスを行う必要がある。SSI サーベイランスは 2002 年 7 月からは厚生労働省が行う国家事業へと発展し、現在入力支援ソフトと集計ソフトを作成中である。また SSI サーベイランスの普及と質の向上を目指して 2002 年 10 月より SSI サーベイランス研究会がスタートし、2002 年 11 月には第 1 回研究会集会在、2003

年 2 月には第 2 回集会在、2004 年 2 月には第 3 回集会在が開催された。これを契機に多くの施設がサーベイランスに協力して、わが国の SSI のベースラインデータが確立されることが期待される。詳しくは、小西先生 分担研究報告書を参照。

#### 3. 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や解析を実施する上で関連する重要な以下の研究が行われた。

##### a. 細菌の同定や薬剤感受性試験の精度管理

平成 15 年の 1 年間に日常検査にて実施された薬剤感受性成績の収集及び集計を全国の医療機関の協力を得て行った。また、临床上重要な血液、髄液の培養陽性例について検出菌及び若干の臨床背景について検討した。さらに、以前より問題とされていた薬剤感受性成績の機種間差について、主要 6 機種について同一菌株を用いて検討を行った。

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平成 14 年比べに大きな変化は認められなかったが、平成 14 年は VCM 耐性菌が少数検出されていたが、平成 15 年は *S. aureus* からは検出されず、*E. faecium*、CNS で少数検出されていた。腸内細菌では、薬剤耐性菌が多い *Enterobacter* と *S. marcescens* では第 3 世代セフェムは 10%~30% の耐性率で、*E. cloacae* の耐性率が他と比較しやや高かった。IPM は 2% 以下の耐性率であった。*N. gonorrhoeae* の新キノロン系薬の耐性率は平成 14 年と比較し増加し、55%~85% であった。

平成 15 年の薬剤感受性 (耐性) 成績を薬剤感受性方法別に集計すると平成 14 年同様、方法により耐性率にバラツキが認められた。サーベイランスにおいて正確なデータ収集は最も結果に影響を及ぼす要因であり、ばらつきの原因を究明するために同一菌株を用いた方法別 (機種別) 薬剤感受性成績について検討を行ったが、機種間に大きな差は認められなかった。今後さらに検討を重ね、成績の統一化を図ることが必要である。

血液培養陽性例は 710 株について集計をし、上位検出菌種は MRSA、*S. epidermidis*、*E. coli*、*Staphylococcus*、coagulase negative、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* の順であり、平成 14 年と同様であった。また、血液培養装置別に分離菌を集計したところ装置ごとに若干の特徴が見られたが、集計株数が少ないため、今後継続して解析していくことが必要である。

髄液陽性症例は440株について集計し、*Staphylococcus* 属が約40%を占めていた。化膿性髄膜炎の原因菌とされる *H. influenzae* は44株(10.0%)、*S. pneumoniae*43株(9.8%)、*E. coli*13株(3.0%) 検出された。

尿培養、喀痰培養検出菌の薬剤耐性率は新キノロン系薬で2材料間に差の認められる菌種が多かった。詳しくは、岩田先生分担研究報告書を参照。

#### b.疫学的な視点からの全入院患者部門サーベイランスの解析

Neonatal Intensive care Unit (NICU)感染症サーベイランスのデータを用いて、NICUにおける院内感染のリスク評価を行った。

NICU 感染症サーベイランスに参加している7医療機関から報告された2002年6月から2003年1月までのNICU入院患者882人(男468人、女414人)を分析対象とした。

男女別の感染率は男が8.3%、女が4.6%と、男に高率であった。Clinical Risk Index for babyのScore別にみると、Scoreが増加するごとに、Dose-Response Mannerで感染率が上昇した。すなわち、Score0が1.6%、Score1-4が8.7%、Score5以上が13.5%であった。その他、出生時体重が1、500g未満の新生児、緊急母体搬送のケース、緊急帝王切開のケースの感染率がそれぞれ16.1%、11.9%、8.3%と有意に高かった。

Logistic Regression Analysesにより各種デバイスのリスクを性別とCRIBで補正して検討した結果、有意水準には達しなかったが、膀胱留置カテーテルのオッズ比は2.28、中心静脈カテーテルは2.12、人工呼吸器は1.58、臍帯静脈カテーテルは1.46とリスクの上昇が認められた。

詳しくは、畝先生分担研究報告書を参照。

#### c.ICUにおける感染症の疫学的解析

ICU内獲得感染症が退院時転帰にあたえる影響をしらべ、ICU内獲得感染症による医療負担を死亡の増加と入院期間の延長という2つの観点から評価した。比例ハザードモデルによる多変量解析において、ICU内獲得感染症、とくに耐性菌感染症による退院時死亡リスクの増加(ハザード比1.4、95%信頼区間1.2-1.8)を認めた。また、APACHE IIスコアを調整した入院日数とICU在室時間数はICU内獲得感染症により延長しており、超過入院日数は感染菌感染症で12.0日、耐性菌

感染症で27.6日、超過ICU在室時間数は感染菌感染症で165.7時間、耐性菌感染症で225.0時間にのぼることが示された。詳しくは、吉田先生分担研究報告書を参照。

#### d.手術部位感染症の疫学的検討

厚生労働省事業である「院内感染対策サーベイランス事業」において新たな部門として開始された手術部位感染(SSI)部門について、解析結果のフィードバックに関するアンケート調査を行った。事業化以前より行われていた日本環境感染学会事業としてのSSIサーベイランスに参加している各施設を主な対象として行い、副次的に関連学会やeメールでの意見聴取も行った。また、入力支援からデータ提出、そして解析結果還元へと作業を円滑に進行させるための総合的なソフトウェア作成を行なった。参加施設の利便性を重んじ、データの双方向のやりとりをウェブ上で行う仕組みを整えた。詳しくは、岡部先生分担研究報告書を参照。

#### e.データの収集及び集計方法の改善に関する研究

電子サーベイランスを効率化し、サーベイランスの質と効率を両立させるために、①データ収集方法の標準化、②簡潔なアルゴリズムによるデータ解析の自動化を行うことが有用と考えて本研究を計画した。①HL7v3による標準化を目的に、現在行われている感染管理に関わる各種のサーベイランスにおいて収集されている、あるいは、収集を計画されている情報を整理しイベントの構造、問題点と課題を明らかにした。②菌の異常集積を自動的に検出することによって、院内感染発生を未然に防ぐこと、および、院内感染対策予防手技の評価が可能になると考え、a.二項分布を用い菌の検出確率を計算して自動検出する方法、b.分離菌のトレンド解析に対して偏差(ずれ)、変化、偏差の継続に着目して数値化して自動的に修正の必要なトレンドの変化を検出する方法(PDI法)をそれぞれ考案し検討を行った。詳細は、藤本先生分担研究報告書を参照。

#### f. 薬剤耐性菌の分子解析

主任研究者である荒川とその研究協力者により、本研究に関連してその情報が得られた院内感染症などの症例などから分離された薬剤耐性菌について解析が実施された。その結果、国内で分離されるメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼの遺伝子型別、CTX-M-2型 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する*Proteus mirabilis*による院内感染事例の解析、牛より分離されたCTX-M-2型 $\beta$ -ラクタマーゼを産生する*Escherichia coli*の解析、世界ではじめて*Pseudomonas aeruginosa*や*Serratia marcescens*から発見された16S rRNAメチレーズの解析などが実施された。詳しくは、添付の論文別刷を参照。

#### D. 考察

MRSAやVREなどのグラム陽性球菌の多剤耐性菌に加え、第三世代セファロスポリンに耐性を獲得したESBLを産生する肺炎桿菌や大腸菌、さらにメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ(MBL)を産生する緑膿菌やセラチアなどの様々な薬剤耐性菌が、国内の医療施設に分布している。特にMRSAやMBL産生緑膿菌などは、院内感染症や術後感染症などの起原菌として無視できない状況となっている。これら様々な薬剤耐性菌の出現と蔓延は、医療の高度化の根幹を揺さぶる大きな問題となっており、海外でもその実態を把握し対策を支援する為の様々な試みが実施されつつある。米国CDCは既に1970年代よりNNIS systemを開始し、現在、全米の200余施設の参加により血流感染症や手術部位感染症などのサーベイランスを実施して来た。一方、欧州各国も、同様のシステムを構築し運用しつつあり、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。しかし、我が国の医療施設はその規模や医療内容、病院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院内感染症のサーベイランスを実施することは困難であった。しかし、平成12年7月から厚生労働省により「院内感染対策サーベイランス事業」が開始され、

運用されつつある。そして、国内の各医療施設における院内感染症やその原因となる事が多い薬剤耐性菌の分離状況、多剤耐性獲得状況などの平均的状況を把握し経時的にデータを蓄積しその動向を把握する事により、各医療施設において発生している院内感染症の状況を客観的に相対化し比較対比し、院内感染対策を実施する上での指標として活用する事が可能となりつつある。しかし、個別の医療施設における院内感染対策に対する自的努力の強化を求めるだけでなく、それを支援するための様々な施策を行政的に一層強化する必要がある、その一つとして、院内感染対策サーベイランス事業の一層の強化を図る必要がある。

米国の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中で様々な試行錯誤を重ねつつ、平成12～14年度は随時、修正が試みられつつ事業が運用されたが、平成15年度は、検査部門、ICU部門、全入院患者部門とも、データの入力上では大きな問題点はほぼ解消した。しかし、データの集計と還元については、扱うデータが多様であり、コンピュータによる集計作業とはいえその遅れが問題となっていた。そこで、平成14年度までの研究として、かねてより懸案となっていたデータ提出と集計、解析、還元をインターネット環境で半自動化し、省力化と併に迅速化する事について検討が行われ、その骨子が確立された。その結果、平成15年度には、事業の運用の全般的な迅速化の見通しをたてる事が可能となった(図1～4)。

現在、血液、髄液分離菌では、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。しかし、肺炎桿菌や緑膿菌などのグラム陰性桿菌、特にオキシイミノ $\beta$ -ラクム、セファマシシン、カルバペネムなどの広域 $\beta$ -ラクタム薬、レボフロキサシン、シプロフロキサシンなどのフルオロキノロン、アミカシンなどのアミノ配糖体などに広範に耐性を獲得した「多剤耐性菌」も数%程度の割合で分離され

るようになっており、それらの今後の動向に特段の警戒を要する必要がある。

D P C ( Diagnosis-Procedure Combination) の包括評価方式が国内の医療施設に規模や設置目的に応じて順次導入されつつある中で、院内感染対策への適切な対応が医療経営上も不可欠と成りつつある。しかし、一方では、VREなどの弱毒性日和見細菌の多剤耐性菌の検査が、検査経費や対策経費を削減する為、軽視される懸念もあり、院内感染対策やサーベイランスを適正に実施、推進する上で問題点となっており、その点に対する特段の配慮が必要となっている。

その他、事業の推進と円滑な運用の為に平成16年度以降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改善
2. データ処理手順の迅速化
3. データベース管理と集計、解析等の中央機能の改善と充実
4. 集計と点検作業の年間計画化と迅速化
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改善

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、院内感染症の発生に関連するリスク因子の洗い出しや、院内感染症の防止や低減化に貢献する個々の要因に対する科学的エビデンスを導きだし、その結果を学術論文として発表して行く事が重要な課題となっている。

## E. 結 論

平成12～14年度の研究班の成果を盛り込んで改善が図られた「院内感染対策サーベイランス事業」の運用をさらに支援、強化するための研究班活動が実施された。その結果、個々の医両施設からのデータの提出と集計、解析、還元をインターネット環境を活用し省力化、迅速化を実現する事が可能となった。それと並行しつつ、各部門毎の研究グループに

より、院内感染対策の推進に寄与する様々な研究が実施された。

## F. 健康危機情報

薬剤耐性菌やそれによる院内感染症の発生動向については、急激な変化は見られないものの、敗血症を引き起こすと致命率の高い緑膿菌やセラチアなどにおける耐性の着実な進行が懸念される。特に、カルバペネムに耐性を付与するメタロ-β-ラクタマーゼ産生株が緑膿菌やその近縁の菌種、さらに大腸菌や肺炎桿菌などに広がっており、また、臨床的に有用なほぼ全てのアミノ配糖体に耐性を付与する16S rRNAメチラーゼを産生する緑膿菌やセラチアが国内の複数の医療施設で分離されつつあり、それらの今後の動向を特に警戒する必要がある。

## G. 研究発表(主任研究者関連分のみ)

(分担研究者の分は各々の分担報告書に記載)

1. Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y. Identification of Plasmid-Mediated 16S rRNA Methylase in *Serratia marcescens* Conferring High-Level Resistance to Various Aminoglycosides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004 Feb; 48(2):491-496.
2. Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β-lactamase in cattle, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2004 Jan;10(1):69-75.
3. Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 2003 Dec 6;362(9399):1888-93.
4. Nagano N, Shibata N, Saitou Y, Nagano Y, Arakawa Y. Nosocomial Outbreak of Infections by *Proteus mirabilis* That Produces Extended-Spectrum CTX-M-2 Type β-Lactamase. *J Clin Microbiol.* 2003 Dec;41(12):5530-6.
5. Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, Kato H, Kai K, Arakawa Y. PCR Typing of Genetic Determinants for Metallo-β-Lactamases and Integrases Carried by Gram-Negative Bacteria Isolated in Japan, with Focus on the Class 3

Integron. *J Clin Microbiol.* 2003 Dec;41(12):5407-13.

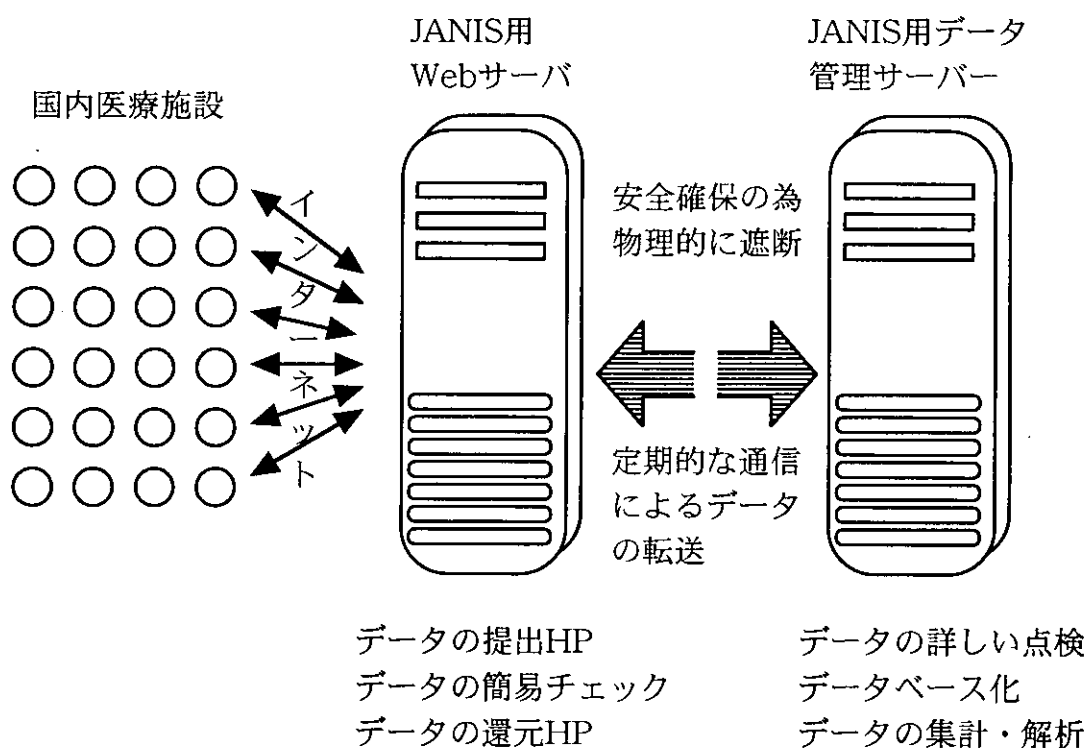
6. Kurokawa H, Shibata N, Doi Y, Shibayama K, Kamachi K, Yagi T, Arakawa Y. A new TEM-derived extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (TEM-91) with an R164C substitution at the omega-loop confers

ceftazidime resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Sep;47(9):2981-3.

- H. 知的所有権の取得状況  
該当するものなし



図1. データの提出と、集計解析、データの還元およびそれを担当するサーバーの機能分離とデータの安全性確保



データベースを格納したサーバーは、インターネットから物理的に遮断し、必要な時にのみ、データの転送を行う事で、安全性を高める。

感染症情報センター frame Netscape

http://idsc.nih.go.jp/index-j.html

感染症情報センター frame

**SARS**

インフルエンザ

鳥インフルエンザ

**Epi Info**

異種移植

新起疫

トピックス

**IDWR**

**IASR**

全疫状況

海外感染症情報

耐性菌情報

人類共通感染症

感染症各論

地域保健

予防接種

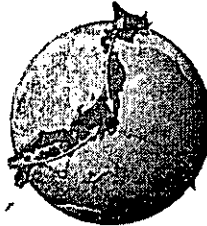
**IDSC** Infectious Disease Surveillance Center  
National Institute of Infectious Diseases

ENGLISH

今冬のSARS

インフルエンザ  
インフルエンザ総合対策  
キャンペーンなど

鳥インフルエンザ



Epi Info  
Epi Info 2002  
ダウンロード

異種移植  
異種移植と感染症

国立感染症研究所  
**感染症情報センター**

新起疫 新起疫	トピックス SARSなど	センター紹介 情報センター紹介
IDWR 感染症発生の動向調査速報	IASR 病原微生物検出情報月報	疫学状況 感染症流行予測調査
世界 海外感染症情報	耐性菌 薬剤耐性菌情報	人類共通 人類共通感染症
感染症各論 感染症各論	地域保健 地域保健	予防接種 予防接種
院内感染対策 サーベイランス	東地反宇養成コース	マラリア、リンク集

Document : Date (2.64 sec)

JANIS 院内感染対策サーベイランス?? LAST UP DATA 2002.7.16 Netscape

https://www.apc-svr.jp/janis/idea/janis/qs/index.html

JANIS 院内感染対策サーベイランス

**JANIS** 院内感染対策サーベイランス

季報

年報

http://www.apc-svr.jp/janis/idea/janis/qs/index.html

