

200500653 A

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 荒川 宜親

平成18(2006)年4月

平成17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	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
	小崎繁昭	(社) 日本臨床衛生検査技師会	会 長
	北島博之	大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科	部 長
	小西敏郎	NTT 東日本関東病院	副院長
	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	独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター	病院長
	山口恵三	東邦大学医学部微生物・感染症学講座	教 授
吉田勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学教室	教 授	

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

畝 博	Neonatal Intensive Care Unit における院内感染のリスク評価	28
-----	---	----

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	38
------	---------------------------------------	----

小崎繁昭	臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤感受性検査の 変動因子と精度管理に関する研究	43
------	---	----

北島博之	わが国の多くの総合病院における産科混合病棟の抱える問題 (MRSA 新生児感染症を JANIS 全病院データと環境感染学会 シンポジウム内容から解析)	80
------	---	----

小西敏郎	薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究 (SSI 部門)	105
------	-------------------------------------	-----

武澤 純	ICU における院内感染発症の年次推移に関する検討	119
------	---------------------------	-----

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	129
------	-------------------------	-----

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)	209
------	------------------------------------	-----

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：呼吸器由来菌の分離頻度の検討	220
------	---	-----

吉田勝美	サーベイランスデータの評価と還元 ～ICU 内感染に関する疫学的検討～	234
------	--	-----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	240
---------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	243
-----------------	-----

I. 総括研究報告書
(平成17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 細菌第二部）

研究要旨

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)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)などの様々な耐性菌や細菌による院内感染症を防止、回避するため、国内の医療施設では様々な対策の実施と充実が図られている。その努力を支援する為、平成12年度より、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、国内の施設に還元することを目的とした「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、平成15年度より、三年間、複数の医療施設と臨床家、研究者等の協力の下に薬剤耐性菌の発生やそれらによる院内感染症の発生動向などを把握しさらに、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諸事項について検討を行って来た。また、「事業」の円滑な実施、運営の為に、必要な助言や支援を科学的、専門的な観点から行った。

最終年度である平成17年度には、研究班全体としては、「事業」の支援と並行して、研究班協力施設の参加の下に、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について引き続き、検討や解析が実施された。また、研究の精度や事業の運用を向上させるために必要な個別の研究として、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、医療現場で有用な還元データの検討、データの通信などに必要な国際標準規格の検討などが引き続き行われた。

分担研究者（50音順）

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
小崎繁昭 (社)日本臨床衛生検査技師会 会長
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

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1980年代より欧米の

医療施設において出現、蔓延し、1990年代に入ると我が国の医療施設においてもMRSAが広く定着しはじめ、さらにVREも散発的ではあるものの、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分離されるようになり、現在では、多剤耐性緑膿菌(MDRP)なども加わり、これらの薬剤耐性菌による感染症は、我が国の医療現場を脅かす現実的な脅威の一つとなっている。

そこで、1990年代後半より、個々の医療施設では、院内感染対策委員会、感染制御チーム(ICT)を設置し、さらに感染管理のための職員などを配置するなど、様々な取り組みや対策が行われるようになった。最近では、マスコミ等による院内感染の発生が取り上げられる事は少なくなったものの、医療現場では、

必ずしも MRSA による感染症が低減化したとは言いがたいのが実態である。

個々の医療施設における対策が実効あるものとなっているかいないかの判断は、各々の施設における耐性菌や患者の発生动向を監視する事（施設内サーベイランス）により概ね達成可能であるが、一方で、他の医療施設における薬剤耐性菌の分離動向や院内感染症患者の発生状況と相対的に比較する事の対策を講じる上で必要である。そのため、厚労省は平成12年度より「院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)」を開始し、本研究班は、その運営に対し専門的な観点からの助言や支援を行う事を目的として研究活動を実施してきた。

また、本研究班では、同時に各々の分担研究者により、薬剤耐性菌や一般的な病原菌による院内感染の発生を低減化させるための様々な取り組みを充実させ、実効あるものとする為の個別の研究が実施された。

B. 研究方法

本研究班では、JANIS 事業の「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、JANIS 提出データの集積、点検、集計・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各々のグループにより行い事業の円滑な運用を支援した。

同時に、昨年度に引き続き、サーベイランスデータの質的向上を図る為、細菌検査、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、「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、「JANIS 事業」によるデータの収集と並行して、研究班独自で追加のデータを収集し、より詳しい解析とその結果の還元が円滑に行えるよう、研究班用サーバーシステムが構築された。

一方、主任研究者である荒川とその研

究協力者らにより、本研究に関連して院内感染症などの症例などから分離された薬剤耐性菌の特徴や性状を把握する為の解析が実施された。

(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や入院日、基礎疾患名、感染症名などの臨床情報の一部の情報に関し提供を求め研究が行なわれた。しかしIDは提出する医療施設の側で変換されて提出され、匿名化と連結不可能性が確保されている。したがって、蓄積された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技術的に不可能となっている。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と対策を行っている。

C. 研究結果

1. JANIS 事業の安定的運用の実現

添付資料に示すごとく、JANIS 事業用サーバーの構築が完了しその運用が概ね軌道に乗ったため、データベースの集計を2004年度まで完了することができ、一般公開する「年報」データの作成が、5つの部門で完了した。

2. 各サーベイランス部門毎の研究成果

a. 検査部門サーベイランス研究グループ

(山口恵三先生)

検査部門サーベイランスグループでは、呼吸器由来材料から分離された菌について解析を行った。19施設の協力により、平成13年～17年にかけての分離菌数は、年度毎に、16,704株、38,352株、37,966株、41,409株であり、喀出痰では、上位から *Staphylococcus aureus*(13.1%)、*Neisseria* spp.(9.8%)、*Pseudomonas aeruginosa*(9.5%)、*Candida albicans*(4.4%)、*Candida* spp.(3.8%)、*Stenotrophomonas maltophilia*(2.4%)、*Klebsiella pneumoniae*(1.9%)、*Staphylococcus epidermidis*(1.9%)の順であった。気管内採痰では、*S. aureus*(16.8%)、*P. aeruginosa*(12.8%)、*Neisseria* spp.(5.8%)、*Corynebacterium* spp.(4.9%)、*S. maltophilia*(2.9%)、Coagulase-negative *Staphylococci* (CNS)(2.6%)、*Serratia marcescens* (2.5%)、*K. pneumoniae*(2.4%)の順であった。気管支洗浄液では、

Neisseria spp.(13.7%)、*S. aureus*(9.6%)、*P. aeruginosa*(5.0%)、*K. pneumoniae*(2.0%)、*Haemophilus influenzae* (1.8%)、*Enterobacter cloacae*(1.5%)、*Serratia marcescens* (1.2%)が上位を占めた。

呼吸器感染症の起原菌を考える場合、① Miller&Jones の分類で P1-P3 に分類された検体からの分離菌。② Geckler 分類で 4 群または 5 群に分類された検体からの分離菌。③ 定量培養で 10^6 /ml 以上の菌量。のうちの少なくとも 2 つ以上を満たす検体からの分離菌は、呼吸器感染症の起原菌である可能性が高いと考えられた。

b. 全入院部門サーベイランス研究グループ (宮崎久義先生)

全入院部門サーベイランス研究グループでは、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、その他臨床的に問題と考えられる薬剤耐性菌による感染症を対象として調査研究が実施された。調査施設がほぼ一定となった 2001 年 1 月から 2005 年 12 月までの 5 年間 (60 か月間) の 27 施設の総入院患者数は、1,659,056 名で、薬剤耐性菌による感染症患者の総数は 8,804 名であった。その内の 8 割以上が、MRSA によるものであった。感染率の 5 年間の平均は 5.31‰で、罹患率の平均は 4.35‰であったが、MRSA の感染率、罹患率については、徐々に上昇している可能性が示唆された。施設間の較差は大きく、平均罹患率の最高は 13.19‰、最低は 0.42‰であった。

c. ICU 部門サーベイランス研究グループ (武澤 純先生)

ICU 部門研究グループでは、2000 年 7 月から 2005 年 6 月までの期間 ICU で獲得した院内感染に関するデータの解析が行なわれた。その結果、ICU で獲得した院内感染(入室 48 時間以降の感染)は、リスク調整された人工呼吸器関連肺炎の感染率で増加傾向にあることが示され、MRSA による感染が主なものであった。この間に院内感染対策ガイドラインの作成や、講習会・講演会などの開催などが行われたにもかかわらず、依然として我が国の ICU では院内感染が増加していると解釈された。これは米国の院内感染事情と同じであるが、これまでの対策の継続では院内感染の増加を食い止めることは難しいと判断される。行政、病院経営者、専門職集団、学会、など医療供給側が中心となった院内感染対策に関する抜本的なシステム改善が必要と考えられる。

d. 手術部位感染症(SSI)研究グループ (小西敏郎先生)

SSI のサーベイランスでは、2002 年 7-12 月は 12 施設 2,583 例、2003 年 1-12 月は 5 施設 2,039 例、2004 年 1-12 月は 11 施設 4,671 例、2005 年 1-6 月 13 施設 3,255 例が登録され、集計が行われた。2002 年 7-12 月のデータでは、SSI の発生率は、BILI(23.2%)、COLN(19.2%)、REC(18.6%)、SB(17.3)、GAST(11.7%)であったが、2005 年 1-6 月では、BILI は 13.3%に低下したものの、COLN(18.5%)、REC(18.3%)、SB(15.0)、GAST(9.7%)とほぼ横ばいであり、APPY も 11.2%と高い値を示した。

同時に SSI サーベイランス研究会を組織し、SSI やその対策等に関する情報交換を行った。2004 年末までの約 6 年間に 50 施設から消化器系・心血管系・整形外科系の手術を中心に 30,436 例が集積された。SSI は 2,346 例に発生し、全体の SSI 発生率は 7.71%であり、概して、直腸や大腸など消化器系の手術で SSI の発生件数や発生率が高い事が確認され、消化管関係手術における SSI 対策の強化の必要性が再認識された。

e. NICU 部門サーベイランス研究グループ (北島博之先生)

混合病棟では、母子のケア不足と婦人科・内科の成人患者(ターミナルケアも含まれる)のもつ MRSA や肺炎などの病原菌による新生児への院内感染が危惧される。そこで、そのような院内感染が存在するのかどうかを JANIS の全入院部門サーベイランスの感染症データから、生後 28 日以内の新生児期に限って MRSA 感染症データを抽出し、その病棟の背景とその要因を調べた。結果として① 2004-05 年の 2 年間で 37 例 (菌血症 4 例、肺炎 1 例を含む)の新生児 MRSA 皮膚感染症は全て混合病棟で (9/28 : 32.1%) 観察されたが、産科単独病棟 3 施設では発症が見られなかった。② 2 年間で 2 例以上発症した 6 施設は、年間分娩数が 500 以上 (5/6 : 83.3%)、分娩数/看護職員数比が 15 以上 (4/6 : 66.7%) で、完全母子同室 (1/6 : 16.7%) が少なかった。分娩後母子異室の時期のある施設では、MRSA 感染の発症が集中することがあり、院内感染が疑われた。完全母子同室が 1 施設あり、ここでの 2 例は時期が離れた孤発例のみであった。③ MRSA 発症新生児が最多の病院は、悪性腫瘍婦人科患者の手術件数が最も多かった。④ 発症のない混合病棟での完全母子同室は 10/16 (62.5%)であった。⑤ 産科単独病棟の 3 施設 (各施設の年間分娩数は 814 (同室)・650(3 日異室)・250(異室)) では、母子異室が

2 施設あったが発症はなかった。

このように、少産少子のために日本の各地域において産科病棟は集中化を余儀無くされている中で、MRSA 感染症の新生児への波及が脅威となってきた。そこでは地域の集約化の要望に合わせる一方、産科病棟は健康棟として運営されることを基本とすべきである。産科の混合病棟体制は、先進国の中では日本にしかみられず、周産期医療体制としては早急に改善される必要がある。

f. NICU における院内感染のリスク評価

(畝 博先生)

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 2004 年 12 月までの NICU 入院患者 3,024 人 (男 1,664 人、女 1,360 人) を分析対象とした。出生時体重別に院内感染の発生率は 1,500g 以上では 2.3% であるのに対し、1,001~1,500g で 4.8%、1,000g 以下群で 17.6% であった。また、デバイス数が 4 以上になると感染リスクが急激に増加する事が再確認された。NICU における院内感染としては、肺炎が 40 例、敗血症は 33 例、尿路感染症が 11 例で、原因菌としては MRSA が 28 例(21.2%)を占めていた。

g. 集中治療室 (ICU) の院内感染率の比較検討

(吉田勝美先生)

サーベイランスデータの評価と還元を支援するため、院内感染率の相対的評価を可能にする実用的なツールを開発した。対象施設 (対象年) の APACHE 別・手術別・人工呼吸器別の ICU 在室延べ日数と院内感染数を入力し、標準化感染比を求めて解析を行った。経年比較や施設比較の事例を検討した結果、人工呼吸器と手術の組みあわせで院内感染率が異なったが、APACHE が大きいほど院内感染率が高かった。

経年比較については、2002 年は ICU 在室延べ日数 49,659 日のうち、院内感染数の実感染数が全感染で 618、肺炎で 325、期待感染数が全感染で 612.2、肺炎で 329.0 であり、標準化感染比は全感染で 1.01、肺炎で 0.99 であった。2003 年は ICU 在室延べ日数 58,563 日のうち、院内感染数の実感染数が全感染で 667、肺炎で 355、期待感染数が全感染で 688.8、肺炎で 368.9 であり、標準化感染比は全感染で 0.97、肺炎で 0.96 であった。変化量は必ずしも大きくないが、院内感染の減少傾向が示唆された。

施設比較については、8 施設の標準化感染比を見

た場合、基準よりも高くさらに増加している施設として施設 f と施設 g、基準よりも低いが増加している施設として施設 a と施設 h がある。これら施設は問題点を洗い直し、積極的な対応策を講じるべきと考えられた。一方、基準よりも高いが減少している施設として施設 e、基準よりも低くさらに減少している施設として施設 b がある。これら施設は現状維持を促すべきと考えられた。

h. 解析データのフィードバックと活用

(岡部信彦先生)

2005 年 9 月から 12 月までの 4 ヶ月間、厚生労働省事業「院内感染対策サーベイランス」のホームページに対する一般アクセスおよびログインを伴う参加施設からのアクセスログに関する解析を行なったところ、一般アクセスの総訪問件数は 11,182 件であった。曜日別では月曜から木曜までのアクセスが多く、時間帯別では 10 時台から 17 時台まで均等して多くのアクセスが見られた。このことから、平日勤務時間中の職場からのアクセスが比較的多いことが想像された。さらに、トップページを経ずに直接季報や年報などへアクセスするケースが相当数あったと考えられる。部門別では全入院患者部門と集中治療室部門がほぼ同数のアクセスを数え、検査部門にはそれらの 2 倍を越えるアクセスがあった。

一方、ログインが必要な「事業参加施設向けページ」で取得されているアクセスログを用いて、解析結果やマニュアルなどの文書 (PDF ファイル) に対するアクセスを検討した。コード表やマニュアルといったデータ収集に必要な文書が比較的多く閲覧されていた。一方、フィードバックに該当する年報や季報に対するアクセスは、ほとんどが検査部門に属するものにとどまり、全入院部門と ICU 部門は少数、NICU 部門および SSI 部門ではほとんど利用されていなかった。

昨年度および一昨年度、本分担研究で行なったアンケート調査と合わせ、フィードバックに関して以下の 2 点が必要であると考えられた。(1) より一層の迅速化、具体的には遅くとも結果集計から 1 年以内。(2) 内容の再検討、すなわちデータを利用する人が本当に必要としている内容を提示すること。

i. 院内感染対策サーベイランスのデータの標準化と感染症アウトブレイクの自動検出

(藤本修平先生)

電子化 (電算化) によって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向上させるため、その基盤となる問題について研究を行った。また、データ入力自動化、データ処理の自動化、電子化

システムの普及について研究を行った。さらに、HL7 V3 による標準化を行った。それらの成果は、中小規模病院感染症管理システムに実装された。作業の過程で JANIS（厚生労働省院内感染対策サーベイランス）で用いられている標準中に問題点を発見し対策を行った。また、菌の異常集積の自動検出技術の検証のため、遡上の研究を行った。同技術を中小規模病院感染症監視システムに実装し、精度向上について研究した。拡散する危険度の高い多剤耐性菌を発見するための新規の電算化手法（アルゴリズム）にもとづいて動作する検証用プログラムを作成しアルゴリズムが実用的処理能力を持つことを証明した。国立大学感染症管理システムをひな形として電子化サーベイランスと連動する電子化院内感染症管理システム普及のため導入法・データ還元法に関する調査を行った。電子化システムを用いて実現されるような精度の高い感染対策が病院の業務として認知されることが電子化システムの普及に必要と考えられた。

j. 細菌検査、薬剤感受性試験等の精度管理に関する研究（小崎繁昭先生）

平成 17 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 79 の医療機関の協力を得て行い、平成 15 年～平成 17 年の年次変化について検討を行った。また、近年問題となっている薬剤耐性菌の一つである多剤耐性緑膿菌の検出状況と臨床上重要な血液、髄液からの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ばらつきの原因について、機種間差を中心に検討を行った。

1 年間の薬剤感受性（耐性）の成績は、グラム陽性球菌では平成 15 年～平成 17 年の 3 年間に大きな変化は認められなかったが、*S. aureus*、*E. faecalis*、*E. faecium* で VCM 耐性菌が少数報告されていた。腸内細菌では、薬剤耐性菌が多い *Enterobacter* spp. と *S. marcescens* では第 3 世代セファロスポリンは 10%～30%の耐性率で、*E. cloacae* の耐性率が他と比較してやや高かった。

IPM は 3%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 3 年間で大きな変化はなく、55%～85%であった。

薬剤感受性（耐性）成績を測定器種別に集計すると機種間差が認められた。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るため、ばらつきの原因について検討したが、機種間に大きな差は認められず、各施設や測定機種独自の判定基準等に問題があることが推定された。

今後さらに検討を重ね、バラツキの原因を解明し精度向上に努めることが必要である。

血液培養陽性例は、上位検出菌種は 3 年間で変化は認められず毎年 *E. coli*、MRSA、*S. epidermidis*、*K. pneumoniae*、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、MSSA、CNS が上位検出菌であった。

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、詳細は、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 3 年間の 1,331 株について集計した。*Staphylococcus* spp. が約 45%を占めており、化膿性髄膜炎の原因菌とされる *H. influenzae* は 155 株 (11.6%)、*S. pneumoniae* 144 株 (10.8%)、*E. coli* 33 株 (2.5%) の順で検出された。

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。

多剤耐性緑膿菌の検出は施設により検出率が異なっていた。

D. 考 察

院内感染対策サーベイランス事業が平成 12 年度に開始され、この間、多くの努力と改善が積み重ねられ、膨大なデータが毎年蓄積されて来た。集計データの年次的動向を見た場合、各部門とも院内感染の発生は、概して横ばいあるいは低下の傾向が見られるが、特に、ICU 部門や全入院部門でのサーベイランスでは、MRSA 感染率や罹患率は、2001 年以降徐々に増加傾向が見られ、特に MRSA による肺炎の頻度が高い事が示唆されており、これまで以上に MRSA に対しての実効ある総合的な対策の実施が急務となっている。

最近、大学附属病院などで院内感染の起因菌として問題となっている多剤耐性緑膿菌(MDRP)の分離件数は、検査部門のデータで見た場合、2001：1,062 件中 4 件 (0.4%)、2002 年：1,194 件中 22 件 (1.8%)、2003 年：1,287 件中 34 件 (2.6%)と上昇傾向が見られたが、2004 年は 1,121 件中 10 件 (0.9%)と若干減少傾向に転じている。2004 年には、関西地区の 2 つの国立大学附属病院で MDRP による院内感染が発生し、医療施設での関心が高まった時期でもあり、その結果、多くの医療施設で監

視や対策が講じられ、分離件数や分離率が 2004 年には一時的に低下した可能性もある。2005 年の臨床検査技師会の調査でも、1,492 株中 37 株(2.5%)が MDRP と判定されており、MDRP の我が国における分離頻度は 2-3%程度である事が示唆される。MDRP が、減少傾向にあるのか否かについては、しばらく今後の動向を監視して行く必要がある。

NICU における感染症は、体重の低い児、特に 1000g 以下の児で発生しやすい事が確認された。また、NICU での MRSA 感染の発生は、他科の患者により持ち込まれた株による事が確認され、我が国においても、産科と他科の混合病棟は早急に解消する事を検討する時期に来ていると言えよう。

薬剤耐性菌の分離頻度やそれらによる院内感染症の発生状況の推移に関するデータは、対策を講じる上で、どの部分により重点的に焦点を当てる必要があるか無いかを明確にする上で不可欠な情報である。JANIS データは、200 床以上の規模の比較的職員の数に余裕のある医療施設の参加により得られているデータであり、その意味では、むしろ、国内の平均値より良い成績のデータが示されていると考えられる。そこで、本サーベイランス事業に参加していない施設が自施設のデータと JANIS で得られた集計データとを照合し、JANIS 集計より悪い結果が出ている施設では、その原因を解明し、実効ある対策を講じる事で、我が国における耐性菌対策、院内感染対策がより良い方向へ全体的に推移するであろう事が期待され、この主の全国規模的なサーベイランスを継続強化する価値は高いと考えられる。

E. 結 論

この間、国内の医療施設では、様々な対策が実施されて来たにもかかわらず、MRSA の分離やそれによる感染症の発生頻度は減少する事なく、或いは徐々に増加している可能性が、5つの部門のサーベイランス研究グループの研究により示唆された。特に ICU では MRSA による肺

炎が大半を占めており、この傾向は、全入院間者部門のデータでも裏付けされている。また、当然ではあるが、MRSA などの耐性菌に感染すると ICU の在室日数も有意に延長する事が確認され、この事実は、医療費の増加を招く要因となりうるため、医療経営的にも医療保険的にも重要な課題となっている。

海外の医療施設で蔓延している第三代セファロスポリン耐性の大腸菌や肺炎桿菌の分離率は、横ばいあるいは若干減少傾向にある事が伺えるが、多剤耐性緑膿菌(MDRP)の分離頻度は 2-3%程度を推移している事が、検査部門サーベイや日本臨床検査技師会の調査でも明かとなっており、MDRP の今後の動向については今後も注意深く監視を継続する必要がある。

NICU グループ研究では、NICU への MRSA の侵入を阻止する為、我が国固有の「混合病棟」の早急な解消と、特に 1000g 以下の低体重時への感染防止の徹底を図る必要がある事が示唆された。この事は、疫学的な詳細な解析でも強く支持された。

F. 健康危険情報

経年的な ICU 部門や全入院部門におけるサーベイランスの解析結果から、我が国の医療現場では、MRSA による肺炎の発生率が増加している事が示唆された。また、SSI 部門サーベイランスでも手術部位感染症の発生が増加する兆候が見られている。NICU では、低出生体重児特に 1,000g 未満の児における感染症が問題となっている事が確認された。さらに、検査部門のサーベイランスでは、多剤耐性緑膿菌(MDRP)の分離率の平均は 2-3%程度で推移しているものの、細菌検査室の調査では、MDRP の分離率が高値を示す施設が、一部ではあるが存在する事が確認された。

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. Shibata N, Kurokawa H, Doi Y, Yagi T, Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Ishikawa S, Kato H, Ozawa Y, Shibayama K, Kai K, Konda T, Arakawa Y.

PCR classification of CTX-M-type β -lactamase genes identified in clinically isolated gram-negative bacilli in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 50:791-795, 2006.

2. Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Shibata N, Kimura K, Ike Y, Arakawa Y. Horizontal transfer of *bla*_{CMY}-bearing plasmids among clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates and emergence of cefepime-hydrolyzing CMY-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 50:534-541, 2006.

3. Muta T, Tsuruta N, Seki Y, Ota R, Suzuki S, Shibata N, Kato K, Eto T, Gondo H, Arakawa Y. A Nosocomial Outbreak Due to Novel CTX-M-2-Producing Strains of *Citrobacter koseri* in a Hematological Ward. *Jpn J Infect Dis.* 59:69-71, 2006.

4. Wachino J, Yamane K, Shibayama K, Kurokawa H, Shibata N, Suzuki S, Doi Y, Kimura K, Ike Y, Arakawa Y. Novel plasmid-mediated 16S rRNA methylase, RmtC,

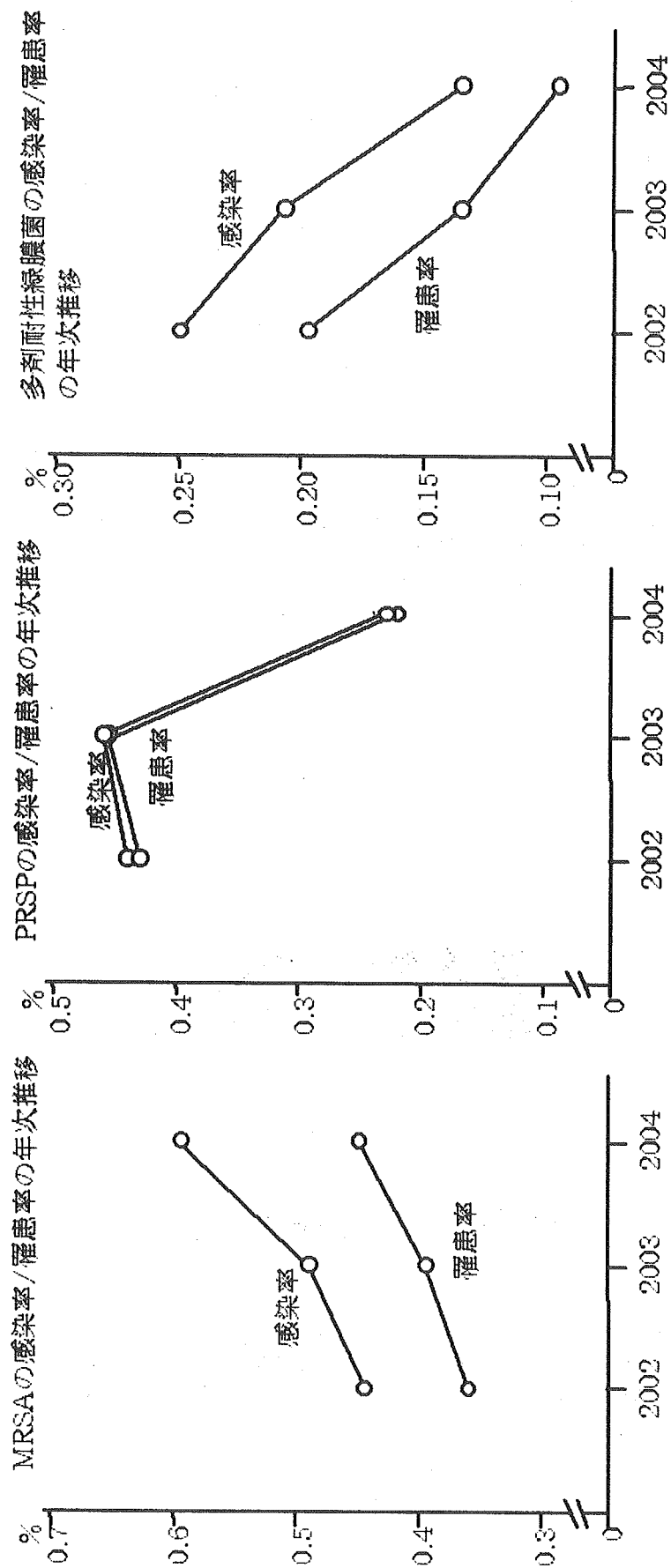
found in a proteus mirabilis isolate demonstrating extraordinary high-level resistance against various aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 50:178-184, 2006.

5. Yagi T, Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Doi Y, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Arakawa Y. Practical Methods for Identification of Class C β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Using Boronic Acid Compounds. *J. Clin. Microbiol.* 2005 Jun;43(6):2551-8.

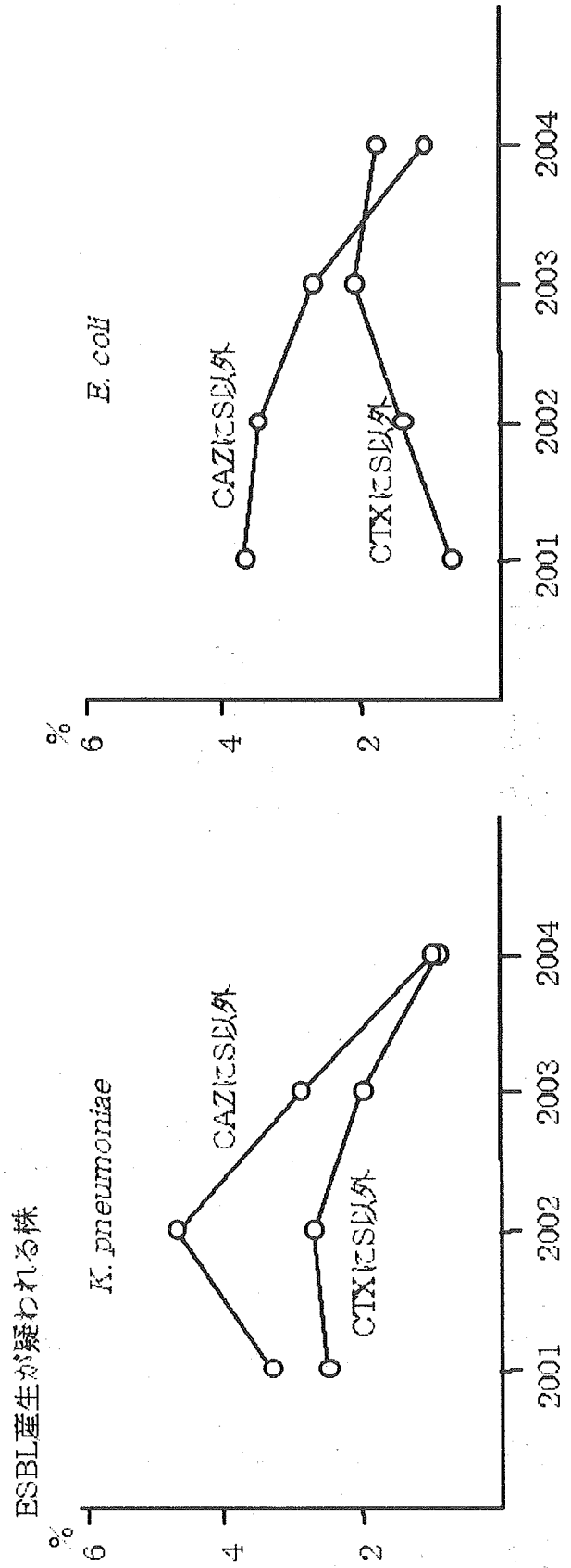
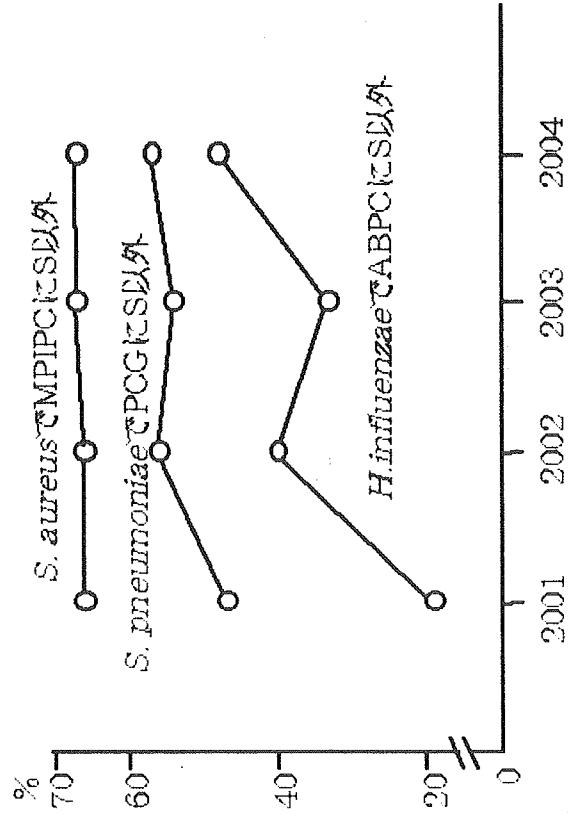
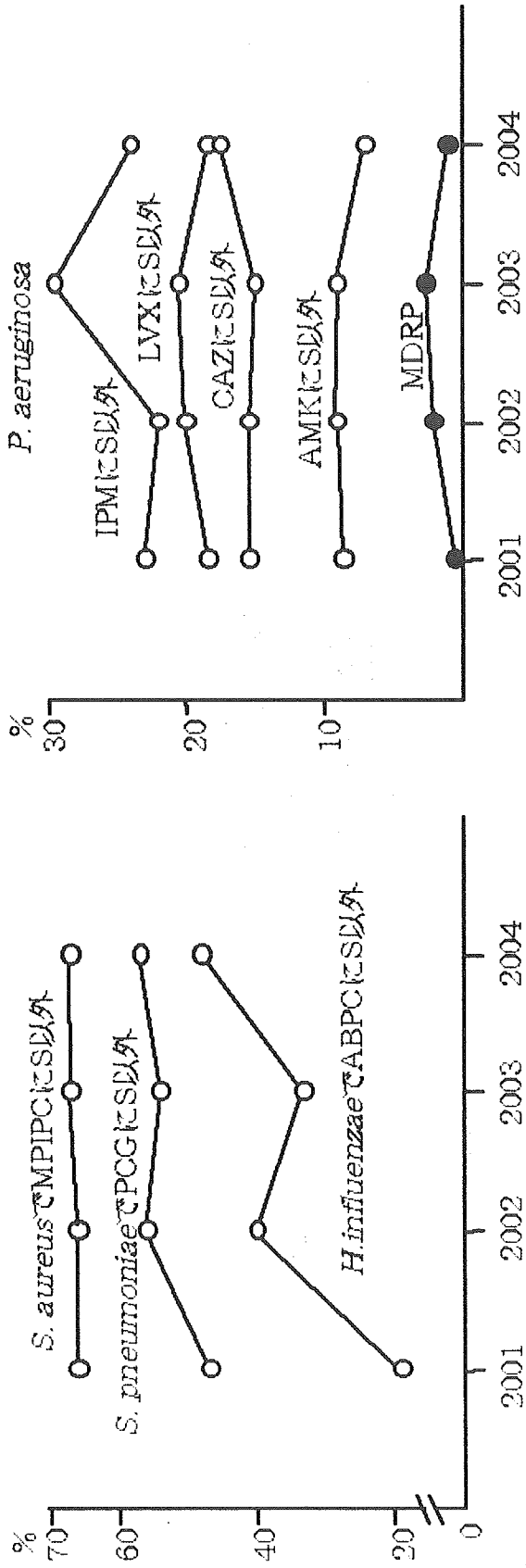
6. Kunikazu Yamane, Jun-ichi Wachino, Yohei Doi, Hiroshi Kurokawa, and Yoshichika Arakawa. Global Spread of Multiple-aminoglycoside-resistance Genes, *Emerg Infect Dis.* 2005 11(6):951-953.

H. 知的所有権の取得状況
該当するものなし

全入院部門サーベイランスで把握されたMRSA/PRSP/多剤耐性緑膿菌の推移



検査部門サーベイランスで把握された特定の耐性菌の分離率の年次推移



JANIS一般医療施設向け（季報・年報）確認用テストサイト

検査部門

年度	季報				年報
2000年	---	---	7-9月	10-12月	7-12月
2001年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2002年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2003年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2004年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2005年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月

集中治療部門

年度	季報				年報
2000年	---	---	7-9月	10-12月	7-12月
2001年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2002年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2003年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2004年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2005年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月

年次推移（2001年～2004年）

全入院部門

年度	季報				年報
2000年	---	---	7-9月	10-12月	7-12月
2001年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2002年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2003年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2004年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月
2005年	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-12月

NICU部門

年度	速報		年報
2002年	---	7-12月	7-12月
2003年	1-6月	7-12月	1-12月
2004年	1-6月	7-12月	1-12月
2005年	1-6月	7-12月	1-12月

期別推移表（2002年下期～2005年上期）

SSI部門

年度	速報		年報
2002年	---	7-12月	7-12月
2003年	1-6月	7-12月	1-12月
2004年	1-6月	7-12月	1-12月
2005年	1-6月	7-12月	1-12月

検査部門サーベイランスの集計結果の例

概要 (2004年分)

- 本サーベイランスは、参加医療機関において血液および髄液から分離された各種細菌の検出状況や薬剤感受性パターンの動向を把握するとともに、新たな耐性菌の早期検出等を目的とする。これらのデータを経時的に解析し臨床の現場に還元することによって、抗菌薬の安全で有効な使用方法や院内感染制御における具体的かつ確実な情報を提供する。

【検体】

	2002年	2003年	2004年
総検体数	159,846	165,173	163,677
血液検体数	138,634 (276)	146,579 (265)	146,527 (230)
髄液検体数	21,212 (245)	18,594 (233)	17,150 (198)

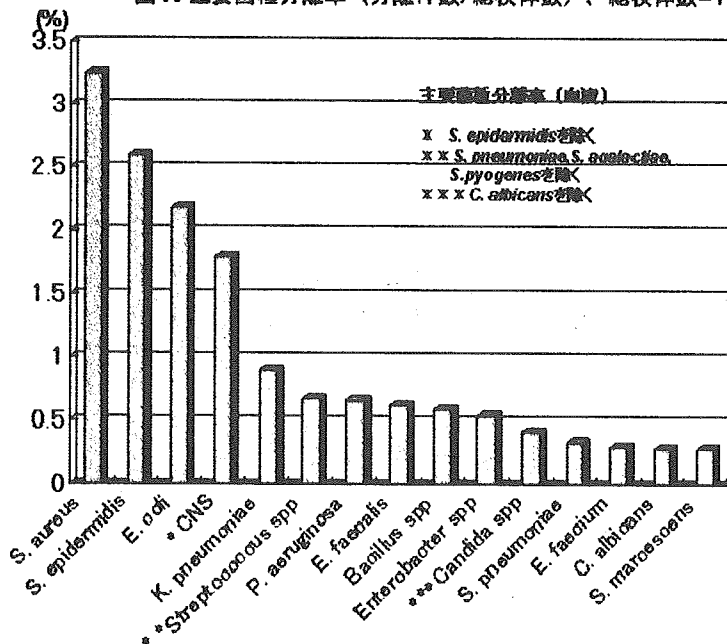
()内は施設数

- 2004年に全国の医療機関より報告された検体数は163,677件(血液146,527件(230施設)、髄液17,150件(198施設))であり、2001年よりも若干多く、2002年、2003年とほぼ同様であった。
- 検体から菌が分離された頻度(検体陽性率)は15.1%(血液検体で16.2%、髄液検体で5.4%)で、全体の陽性率は2002年、2003年とほぼ同様であった。

【分離頻度】

- 血液検体総数に対する主要分離菌の頻度では、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)(3.24%)、表皮ブドウ球菌(*S. epidermidis*)(2.59%)、大腸菌(*E. coli*)(2.18%)、表皮ブドウ球菌以外のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌(CNS)(1.79%)、肺炎桿菌(*K. pneumoniae*)(0.89%)、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*S. pneumoniae*を除く *Streptococcus* spp.(0.67%)、緑膿菌(*P. aeruginosa*)(0.66%)、腸球菌(*E. faecalis*)(0.62%)、*Bacillus* spp.(0.59%)、*Enterobacter* spp.(0.54%)が上位を占めており、第1位~5位までの菌種は2003年の年報と全く同じであった。
- 髄液検体総数に対する主要分離菌の頻度では表皮ブドウ球菌(*S. epidermidis*)(1.31%)、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)(0.94%)、表皮ブドウ球菌以外のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌(CNS)(0.60%)、インフルエンザ菌(*H. influenzae*)(0.51%)、肺炎球菌(*S. pneumoniae*)(0.44%)、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*S. pneumoniae*を除く *Streptococcus* spp.(0.19%)、*Propionibacterium* spp.(0.16%)、腸球菌(*E. faecalis*)(0.15%)、大腸菌(*E. coli*)(0.13%)、*Bacillus* spp.(0.13%)が上位を占めていた。

図1. 主要菌種分離率 (分離件数/総検体数)、総検体数=146,527 [血液]



(注) 陽性検体のみを報告している施設のデータは集計から除外してあります。
 (注) グラフには分離件数の多い方から上位15菌種のみ掲載しています。

図2. 主要菌種分離頻度 ([分離件数/総分離菌数] X100) 血液

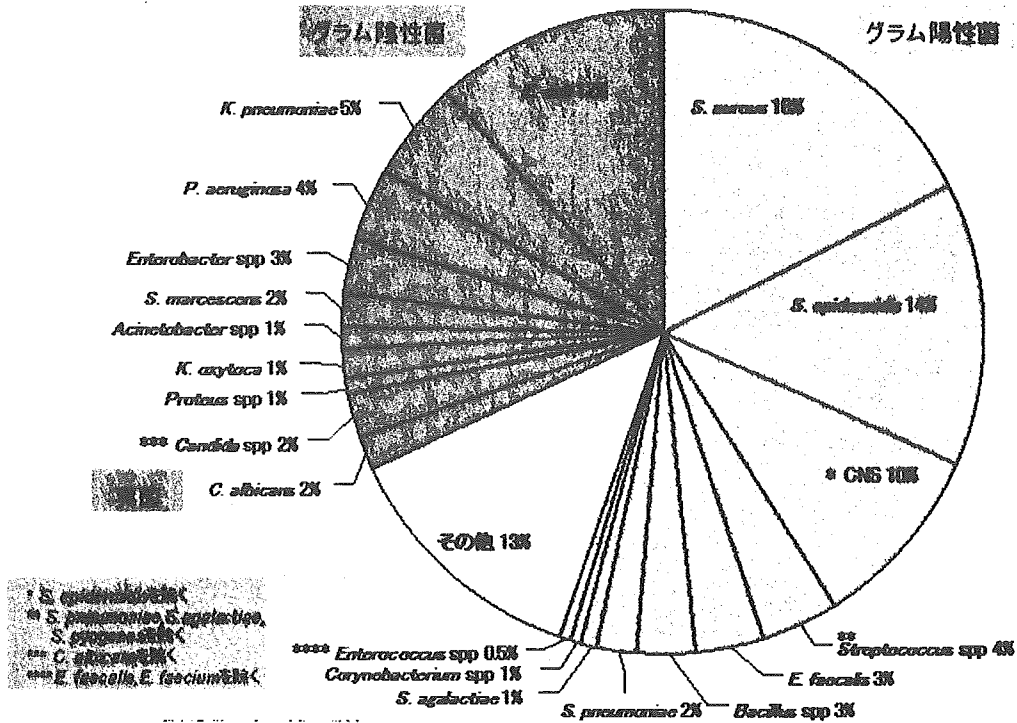


図4-1. 主要菌種別耐性頻度 S. aureus 血液

- (注) 感受性試験で広く一般に使用されている薬剤について選択したため、保険適用とは必ずしも合致しません。
- (注) 陽性検体のみを報告している施設のデータも含まれています。
- (注) グラフのバーには株数が表示されています。
- (注) "S以外"の判定が含まれていないため、総分離株数とグラフバーの株数の合計に差異が生じる場合があります。
- (注) 株数の割合により、IR、Rの数値が微小の場合、グラフバーに表れない場合があります。

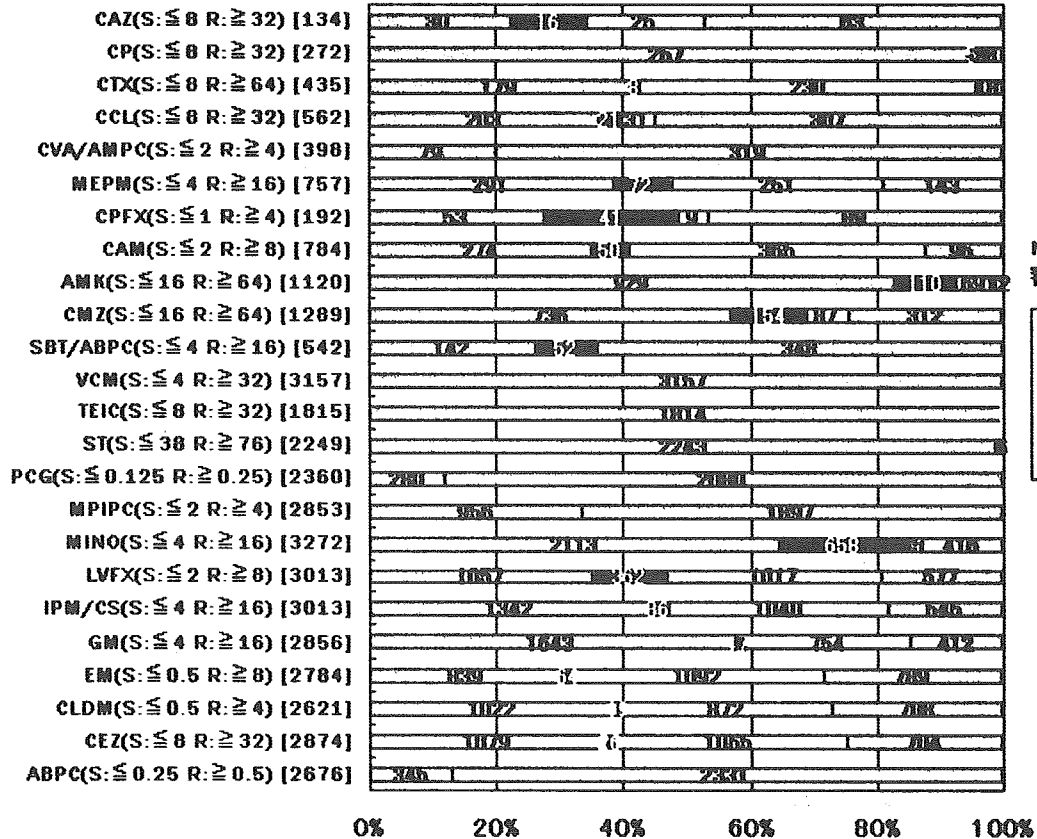


図4-5. 主要菌別耐性頻度 *E. faecium* [血液]

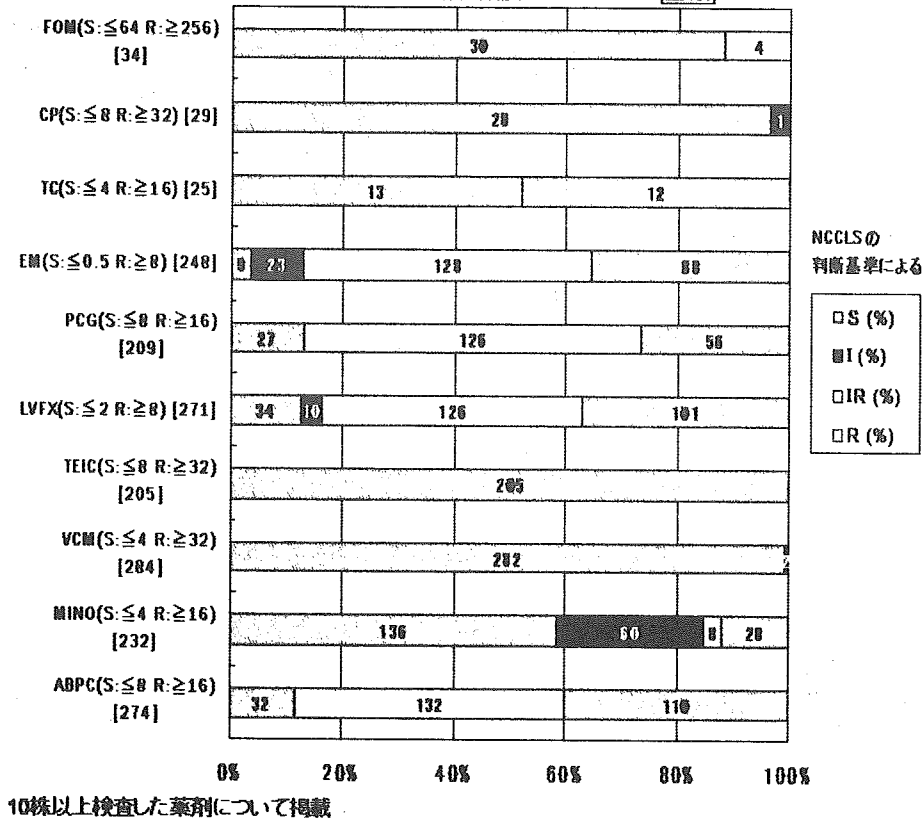
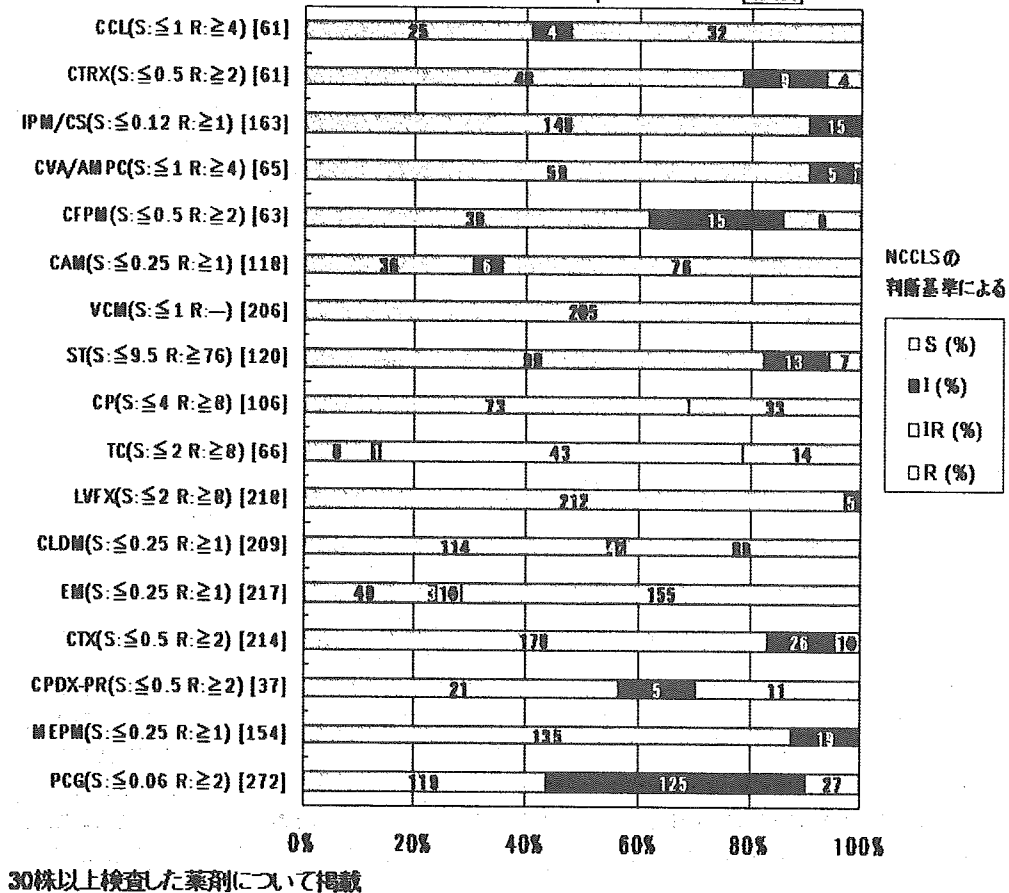


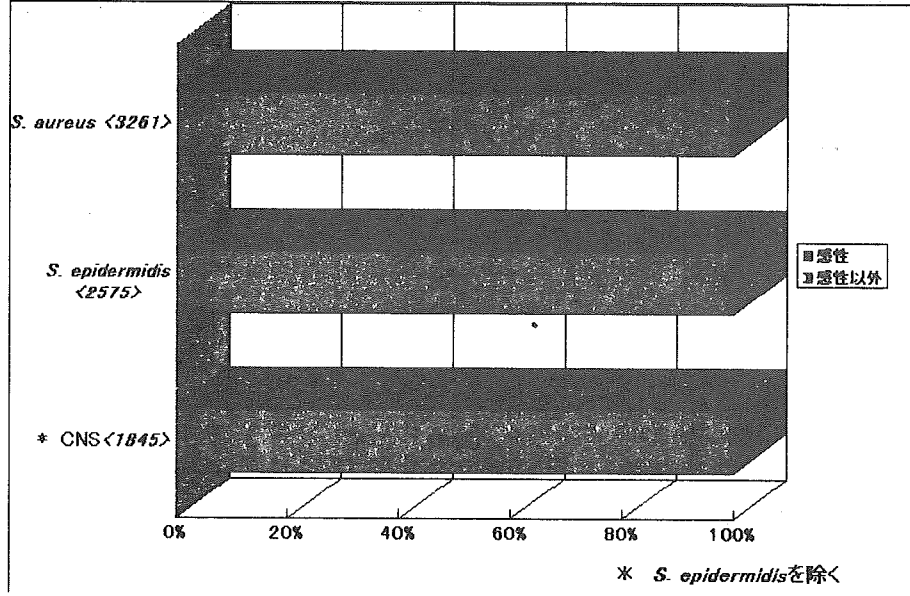
図4-6. 主要菌別耐性頻度 *S. pneumoniae* [血液]



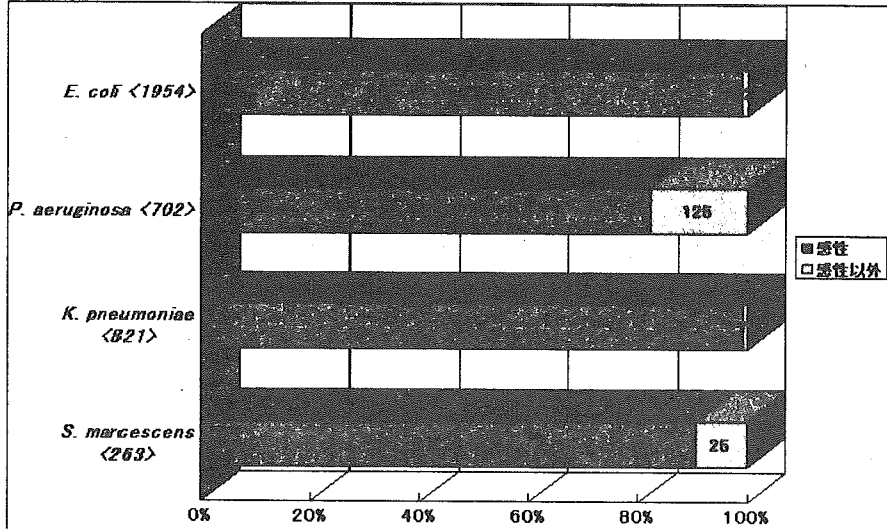
特定抗菌薬に対する薬剤感受性

(バーの中の数字は該当する株数)

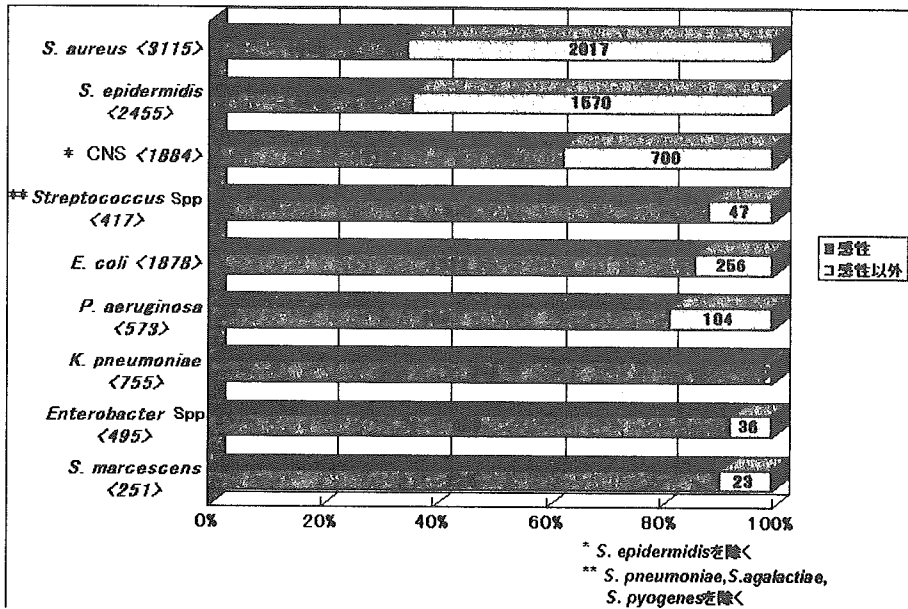
バンコマイシン



セフトラジム



レボフロキサシロン



ICU部門サーベイランスの集計結果の例

○集中治療部門サーベイランスは、ICUにおける感染症の発生状況を把握し、その対策を支援する情報を還元することを目的とする。院内感染状況の把握を通じ、参加医療機関が自ら行う、ICUのパフォーマンス評価とその改善に資する情報を医療機関に提供することが可能となる。

○ICU部門に参加した28施設なかで、感染リスクのデバイス日、重症度評価のAPACHEスコア、退院日および退院時患者転帰、院内感染起炎菌のすべてのデータが月単位で充足している18施設のデータを基礎資料として解析を行った。それぞれの解析に用いた対象患者数は以下のごとくである。解析対象患者数は10,633人であった。

○2004年1～12月の間に、それぞれの解析に用いた対象患者数は以下のごとくである。

	全解析患者数	デバイス日/延べ患者数	APACHE/延べ患者数	集計対象施設施設数
1-12月	10,633	10,145	10,206	18

○集中治療室に入室し、人工呼吸器などのデバイスを装着している患者の院内感染率は、①肺炎発生率が9.7、②血管留置カテーテル装着患者の血流感染の発生率は1.2、③尿管カテーテル装着患者の尿管感染率は0.6であった。アメリカの内外科混合ICU (NNIS/CDC) の感染率と比較すると以下のごとくである。(注) 院内感染はICU入室後48時間以内に発生したもの

	肺炎	血流感染	尿管感染
NNIS/ICU	5.8	5.0	5.3
JANIS/ICU (1-12月)	9.7	1.2	0.6

(注) 感染率 (1000分率) = (感染患者数/各デバイスの延べ装着日数) × 1000

○集中治療室に入室の患者の院内感染率は、全退室患者当たり3.7%であり、その内訳は、人工呼吸器関連肺炎(3.0%)、創感染(0.9%)の順であった。また、院内感染で多剤耐性菌によるものは37% (耐性: 感性249:419)であった。

感染率(%) (1-12月)	肺炎	創感染	尿管感染	血流感染	その他	合計
	3.0	0.5	0.6	0.9	0.3	3.7
					0.4	5.6

(注) 感染率 (%) = (感染患者数/入室患者数) × 100

○ICU入室患者の平均ICU在室日数並びに平均在院日数をみると、非感染者に比べ感染者の在院日数が長い傾向がみられた。

	創感染	尿管感染	非感染	全体
平均ICU在室日数(1-12月)	30.7(274)	25.5(319)	4.8(10,396)	6.2(11,073)
平均在院日数(1-12月)	93.1(196)	95.0(338)	53.5(9,262)	55.8(9,834)

(注) ()内は延べ患者数

○ICUでの感染症の起炎菌でMRSAが約30%をしめた。ICUにおける感染症の起炎菌の中ではMRSA(223/668)が最も多く、ついで感生緑膿菌(94/668)、Candida(38/668)、感性*S. maltophilia* (34/668)、感性エンテロバクター(24/668)、感性*K. pneumoniae* (18/668)、感生*Serratia*(18/668)であった。

○ICU部門に参加した施設ではここに掲載された1-12月の感染率や標準化死亡比と当該施設のデータを比較することが可能となる。

	平均予測死亡比	平均実死亡比	全患者平均標準化死亡比	施設平均標準化死亡比
1-12月	18.57	17.33	0.93	1.01

○院内感染の患者転帰に与える影響を、退院時患者転帰をすべて記入した20施設89,820症例で検討を加えると、多剤耐性菌によって院内感染を診断すると、その死亡リスクが1.5倍悪化することが推察された。

起炎菌のタイプ	耐性菌	感性菌	非感染	合計	症例数
標準化死亡比	1.83	1.36	0.91	0.93	10,206