



4 K. Tateda et al.

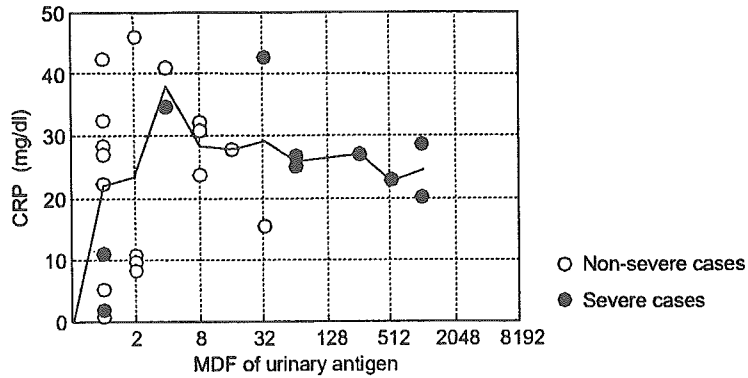


Figure 3. Correlation of urinary MDFs and CRP levels in severe and non-severe cases of pneumonia.

102 from these data, the half lives of urinary and serum  
 103 antigen titers were calculated to be 1.0–3.4 and  
 104 1.1–2.3 weeks, respectively.

105 **Discussion**

106 The present study demonstrated, for the first time,  
 107 a correlation between pneumococcal urinary antigen  
 108 and severity of infection, as well as kinetic changes of  
 109 antigen titers in urine and serum. Although careful  
 110 observations of clinical findings may be a best  
 111 indicator for severity of diseases, our data suggest  
 112 a potential usefulness of quantitative analysis of  
 113 urinary antigen for supplementary information.

114 Although several clinical indicators, such as  
 115 changes of vital signs, laboratory and radiographic  
 116 findings, are useful for evaluation of severity of  
 117 diseases, these markers remain imprecise, especially

in patients with rapidly progressive diseases, such as  
 Legionella and *S. pneumoniae* pneumonia [2,3,10–  
 12]. In our quantitative analysis of urinary antigen,  
 MDFs of 29 cases of *S. pneumoniae* pneumonia  
 were widely distributed from 1 to 4096. Interest-  
 ingly, the mean MDF of severe cases of pneumonia  
 was clearly higher than that of non-severe cases,  
 although MDFs of 12 cases with severe pneumonia  
 displayed considerable patient-to-patient variability.  
 Typical examples were observed in 2 lethal cases, in  
 which MDFs of their urines were 4 and 4096. In  
 addition, the present data indicated a trend of higher  
 values of CRP and LDH, whereas the values of  
 WBC and PaO<sub>2</sub> were lower in patients with high  
 MDFs. These data demonstrated that urinary anti-  
 gen titers may be an indicator for determining  
 severity of pneumococcal infection, while also sug-  
 gesting the involvement of other factors. In this

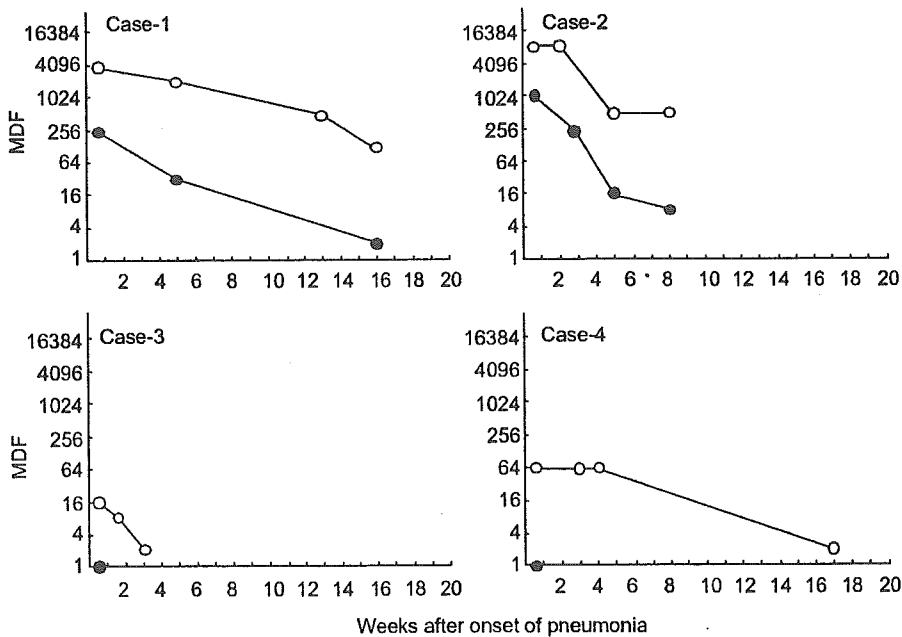


Figure 4. Kinetic analysis of urinary and serum pneumococcal antigen. Open circles: urinary MDFs; Closed circles: serum MDFs.

*Quantitative analysis of pneumococcal antigen* 5

regard, host reactions, such as cytokine/chemokine productions and acute phase responses, to bacteria and bacterial antigens may be a crucial factor, which is largely unknown in pneumococcal infection.

C-polysaccharide of *S. pneumoniae* is a major ligand for CRP, and binding of CRP to ligands activates the classical complement pathway and stimulates phagocytosis [13]. In addition, pneumococcal C-polysaccharide is known to trigger inflammatory cytokine releases, including IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ , which in turn induce production of CRP [14,15]. Recently, Almirall et al. have reported a role for CRP in assessment of severity of CAP [16]. In the present analysis of a correlation between CRP values and MDF titers, relatively weak CRP responses were observed in the majority of severe cases of pneumonia, in which high levels of bacterial antigen were demonstrated. It is generally accepted that severe infections are frequently associated with multiple organ failure, including liver injury, which may suppress production of acute phase proteins [17,18]. In this regard, liver diseases, such as cirrhosis, are known to be a major risk factor for life-threatening pneumococcal infections [19]. Recently, Roy et al. have reported that mutations in mannose-binding lectin, an acute-phase reactant, are a crucial factor determining severity of pneumococcal infections in a case-control study [20].

The semi-quantitative analysis uncovered kinetic changes of pneumococcal urinary and serum antigen titers in infected individuals. The present data support previous results describing continuous secretion of bacterial antigen in urine [21,22], and further demonstrated the half lives of urinary and serum antigen to be 1.0–3.4 and 1.1–2.3 weeks, respectively. Long-lasting excretion of urinary antigen (probably 12–36 weeks) may be expected in certain cases (Figure 4), as an MDF value of 4096 was observed in the urine of 1 such patient on admission. Additionally, the present data indicated consistently higher values of urinary antigen titer compared to that of serum. These data suggest that concentration and clearance of bacterial antigen during the excretion step in kidney may be crucial. Other investigators have extended the application of this assay to the detection of pneumococcal antigen in nasopharyngeal samples, effusions of otitis media and cerebrospinal fluids [23–26]. Regarding the sensitivity of this kit, we observed approximately  $10^5$  CFU/ml of bacteria as a detection limit in Binax NOW kit (data not shown).

Collectively, these data suggest that quantitative analysis of urinary antigen may be a useful indicator for severity of disease and course of *S. pneumoniae* pneumonia. Our results illustrate a new application for *S. pneumoniae* antigen titer determination in

urine and serum, which may be crucial not only for diagnostic measure, but also for better understanding of the pathogenesis of *S. pneumoniae* infection.

**Acknowledgements**

We are grateful to Theodore J. Standiford, Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Michigan Medical School, for his critical discussion and helpful suggestions. This work was supported by a grant-in-aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan.

**References**

- [1] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134–41.
- [2] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–54.
- [3] Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:347–82.
- [4] Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001;119:243–9.
- [5] Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3495–8.
- [6] Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003;41:2810–3.
- [7] Butler JC, Bosshardt SC, Phelan M, Moroney SM, Tondella ML, Farley MM, et al. Classical and latent class analysis evaluation of sputum polymerase chain reaction and urine antigen testing for diagnosis of pneumococcal pneumonia in adults. *J Infect Dis* 2003;187:1416–23.
- [8] Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003;36:286–92.
- [9] Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdager R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38:222–6.
- [10] Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia.

6 *K. Tateda et al.*

- 174 Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1102–8.  
 175  
 176 [11] File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003;  
 177 362:1991–2001.  
 178 [12] Macfarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia  
 179 guidelines: what's new? *Thorax* 2004;59:364–6.  
 180 [13] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other  
 181 systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;  
 182 340:448–54.  
 183 [14] Soell M, Diab M, Haan-Archipoff G, Beretz A, Herbelin C,  
 184 Poutrel B, et al. Capsular polysaccharide types 5 and 8 of  
 185 *Staphylococcus aureus* bind specifically to human epithelial  
 186 (KB) cells, endothelial cells, and monocytes and induce  
 187 release of cytokines. *Infect Immun* 1995;63:1380–6.  
 188 [15] Simpson SQ, Singh R, Bice DE. Heat-killed pneumococci  
 189 and pneumococcal capsular polysaccharides stimulate tumor  
 190 necrosis factor-alpha production by murine macrophages.  
 191 *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:284–9.  
 192 [16] Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X,  
 193 et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and  
 194 assessment of severity of community-acquired pneumonia.  
 195 *Chest* 2004;125:1335–42.  
 196 [17] Adler M. Recent insights into pathophysiology of sepsis-  
 197 associated liver dysfunction. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;  
 198 64:314–7.  
 199 [18] Szabo G, Romics L Jr, Frenzl G. Liver in sepsis and systemic  
 200 inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis* 2002;6:  
 201 1045–66.  
 202 [19] Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison  
 203 LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumo-  
 cocal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–  
 1997. *Am J Public Health* 2000;90:223–9.  
 [20] Roy S, Knox K, Segal S, Griffiths D, Moore CE, Welsh KI,  
 et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal  
 disease: a case-control study. *Lancet* 2002;359:1569–73.  
 [21] Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW S. pneumo-  
 niae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after  
 pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin*  
*Infect Dis* 2003;37:153–4.  
 [22] Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP,  
 Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, et al. Rapid urinary  
 antigen test for diagnosis of pneumococcal community-  
 acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003;21:  
 209–14.  
 [23] Faden H, Heimerl M, Goodman G, Winkelstein P, Varma C.  
 New technique (the NOW test) for rapid detection of  
*Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. *J Clin*  
*Microbiol* 2002;40:4748–9.  
 [24] Marcos MA, Martinez E, Almela M, Mensa J, Jimenez de  
 Anta MT. New rapid antigen test for diagnosis of pneumo-  
 cocal meningitis. *Lancet* 2001;357:1499–500.  
 [25] Samra Z, Shmuely H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J. Use of  
 the NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in  
 cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal  
 meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:237–40.  
 [26] Faden H, Poje C, Pizzuto M, Nagy M, Brodsky L. A new  
 technique (the NOW test) for the detection of *Streptococcus*  
*pneumoniae* in the effusions of otitis media. *J Laryngol Otol*  
 2002;116:499–501.

## Identification of biochemically atypical *Staphylococcus aureus* clinical isolates with three automated identification systems

Yoshikazu Ishii,<sup>1</sup> Jimena Alba,<sup>1</sup> Chikako Maehara,<sup>2</sup> Hinako Murakami,<sup>2</sup> Tetsuya Matsumoto,<sup>1,2</sup> Kazuhiro Tateda,<sup>1,2</sup> Nobuhiko Furuya,<sup>1,2</sup> Morihiro Iwata<sup>2</sup> and Keizo Yamaguchi<sup>1,2</sup>

### Correspondence

Yoshikazu Ishii

yoishii@med.toho-u.ac.jp

<sup>1</sup>Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 1438540, Japan

<sup>2</sup>Clinical Laboratory Department, Toho University Omori Hospital, Japan

Between January and April 2002, a total of 271 strains of *Staphylococcus aureus* were isolated from clinical specimens at Toho University Omori Hospital, Japan, including 201 (74.2%) which were identified as methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). However, 34 (12.5%) were biochemically atypical, because they did not produce acid on mannitol salt agar or did not agglutinate in Staphaurex testing but were categorized as MRSA by PCR analysis and by antibiotic susceptibility. Three automatic identification systems, AutoScan-4<sup>®</sup> (Dade Behring), BD Phoenix<sup>™</sup> (Becton Dickinson) and Vitek<sup>®</sup> 2 (bioMérieux), were evaluated by testing these atypical *S. aureus* isolates. The AutoScan-4<sup>®</sup> and Phoenix<sup>™</sup> systems identified all 34 isolates as *S. aureus*. Without additional tests such as Staphaurex, observation of colony pigment and haemolysins on sheep blood agar, Vitek<sup>®</sup> 2 identified only 16 isolates (47.1%) as *S. aureus* with good or better confidence levels and misidentified one of the remaining isolates as *Staphylococcus chromogenes*. This study shows that it is possible to identify these physiologically atypical *S. aureus* isolates correctly by using the Phoenix<sup>™</sup> and AutoScan-4<sup>®</sup> fully automatic identification systems.

Received 6 July 2005

Accepted 23 November 2005

## INTRODUCTION

Staphylococci are widespread in nature, although they are mainly found living on the skin and mucous membranes. The coagulase-positive species *Staphylococcus aureus* is well known as a human pathogen. Serious infections produced by *S. aureus* include bacteraemia, pneumonia, osteomyelitis, acute endocarditis, myocarditis, pericarditis, encephalitis, meningitis, choriomnionitis, mastitis, scalded skin syndrome and abscesses of the muscle, urinogenital tract and various intra-abdominal organs (Murray *et al.*, 2003). The species is identified on the basis of a variety of conventional physiological or biochemical characters. The key characters for *S. aureus* are colony pigment, free coagulase, clumping factor, protein A, heat-stable nuclease and acid production from mannitol (Murray *et al.*, 2003). In addition, *S. aureus* can be identified by PCR methods. Sequences targeted by PCR include *tst* (encoding the toxic shock syndrome protein), *eta* and *etb* (encoding exfoliative toxins A and B, respectively), staphylococcal enterotoxin genes such as *sea*, *sec*, *sed*, *seg*, *seh*, *sei*, *sej* and *sel*, *nuc* (encoding thermostable nuclease) and the Sa442 DNA fragment (Becker *et al.*, 2003; Martineau *et al.*, 1998; Pinto *et al.*, 2005). Since the 1980s,

methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) has spread widely to become a major clinical and epidemiological problem in many medical centres (Maple *et al.*, 1989; Matsuhashi *et al.*, 1986). Some MRSA isolates may be biochemically atypical compared to methicillin-susceptible *S. aureus*, particularly in coagulase production or acid production from carbon sources (Berke & Tilton 1986; Smole *et al.*, 1998; Wilkerson *et al.*, 1997). In clinical microbiology laboratories, it is very important to distinguish *S. aureus* from other staphylococci, because *S. aureus* is an important nosocomial pathogen (Murray *et al.*, 2003).

A total of 271 *S. aureus* isolates were isolated by the Clinical Laboratory Department in Toho University Omori Hospital, Japan, from January to April 2002. These isolates, including 34 biochemically atypical isolates, were analysed using Vitek<sup>®</sup> 2 and its optional tests. Thirty-four (12.5%) were found to be biochemically atypical, because they did not produce acid from mannitol salt agar or did not agglutinate in Staphaurex testing but were categorized as MRSA by PCR analysis and antibiotic susceptibility. Because of an increased frequency of isolation of physiologically atypical *S. aureus* and the need to identify them accurately, this collection of isolates was used to evaluate three automatic identification systems, AutoScan-4<sup>®</sup>, BD Phoenix<sup>™</sup> and Vitek<sup>®</sup> 2.

Abbreviation: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

## METHODS

**Bacterial strains.** The date of isolation and origin of the clinical isolates used in this study are given in Table 1. All atypical isolates were isolated at Toho University Omori Hospital between February and April 2002. Data from pulsed-field gel electrophoresis provided by the hospital infection control team indicated that the 34 *S. aureus* isolates used did not have a common origin (data not shown).

**Identification of *S. aureus*.** All isolates were initially evaluated by Vitek<sup>®</sup> 2 with additional tests and then stored at -80 °C using 30% glycerol. Additionally, Staphaurex (Murex Biotech) was used to

detect clumping factor, as membrane-bound coagulase, and protein A. Free coagulase production was detected by aggregation of rabbit plasma (Eiken Chemical Co.) by the tube method, according to the supplier's instruction manual. Mannitol fermentation was tested on mannitol salt agar (Murray *et al.*, 2003). Haemolysis was detected on sheep blood agar after 20 h incubation at 35 °C; yellow pigment production was defined as the visual detection of carotenoid pigments by two or more people after 24 h incubation at 35 °C (Murray *et al.*, 2003).

**Confirmation of *S. aureus* by species-specific PCR and detection of the *mecA* gene.** DNA amplification of the 34

**Table 1.** Atypical *S. aureus* isolates used in the evaluation of three automatic identification systems and their biochemical characteristics

All isolates produced free coagulase, detected by aggregation of rabbit plasma. Acid production from mannitol was observed by a change in colour of the mannitol-salt agar plate. Haemolysis of colonies and yellow pigment were observed on trypticase soy agar II with 5% sheep blood. BAL, Bronchoalveolar lavage.

Isolate	Isolation date	Specimen	Aggregated by Staphaurex	Acid production from mannitol	Haemolysin activity	Yellow pigment
1 <sup>a*</sup>	10 April 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
2	29 March 2002	Umbilical swab	+	-	+	+
3 <sup>b</sup>	29 March 2002	Skin	+	-	+	+
4 <sup>b</sup>	1 April 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
5 <sup>b</sup>	1 April 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
6 <sup>b</sup>	1 April 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
7	22 February 2002	Faeces	-	+	+	+
8†	1 April 2002	Intravenous catheter	+	-	-	+
9	1 February 2002	Faeces	-	+	+	+
10 <sup>a</sup>	18 March 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
11 <sup>a</sup>	23 March 2002	Nasal swab	+	-	-	-
12	26 March 2002	BAL fluid	+	-	-	+
13	26 March 2002	BAL fluid	+	-	-	+
14	25 March 2002	Urinary catheter	-	+	+	+
15 <sup>a</sup>	5 March 2002	BAL fluid	+	-	-	-
16 <sup>a</sup>	7 March 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
17 <sup>a</sup>	8 March 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
18 <sup>a</sup>	8 March 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
19	8 March 2002	Vaginal swab	+	-	-	+
20 <sup>a</sup>	8 March 2002	Vaginal swab	+	-	+	+
21	4 February 2002	Sputum	-	+	+	+
22	8 March 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
23 <sup>a</sup>	8 March 2002	Vaginal swab	+	-	+	+
24	8 March 2002	Pharyngeal swab	+	-	-	-
25 <sup>a</sup>	8 March 2002	Pharyngeal swab	+	-	+	+
26	15 March 2002	Blood	-	+	+	+
27	26 February 2002	Intravenous catheter	-	+	+	+
28	4 March 2002	Vaginal swab	+	-	+	+
29 <sup>a</sup>	4 March 2002	Vaginal swab	+	-	+	+
30	5 March 2002	Skin	-	+	+	+
31 <sup>a</sup>	5 March 2002	BAL fluid	+	-	+	+
32 <sup>a</sup>	4 March 2002	Intravenous catheter	+	-	-	-
33	8 February 2002	Vaginal swab	-	+	+	+
34	20 February 2002	Faeces	-	+	+	+

\*Resolved by additional tests: a, coagulase production; b, coagulase production, yellow pigment and haemolysis.

†Identified as *S. chromogenes* by the Expert system of Vitek<sup>®</sup> 2.

isolates was performed with colony direct PCR (Tsuchizaki *et al.*, 2000). A small portion of a colony was picked up by a toothpick, transferred directly to 50 µl of PCR mixture containing 50 pmol of each oligonucleotide primer from the Sa442 set (Martineau *et al.*, 1998), 25 µl SYBR<sup>®</sup> Green Master Mix (Applied Biosystems) and autoclaved MilliQ water. *S. aureus* FDA 209P and *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 were used as positive and negative controls, respectively, for the PCR. The thermal cycling protocol was as follows: 5 min at 95 °C for hot start of DNA polymerase and initial denaturation followed by 40 cycles of two steps consisting of 1 s at 95 °C for denaturation and 55 °C for the annealing and extension steps. Real-time detection of the PCR product was performed on an ABI PRISM 7000 Sequencing Detection System (Applied Biosystems) by measuring the fluorescence signal. Specificity of the fluorescence signal was estimated by a denaturation protocol to compare with a theoretical  $T_m$  value of the PCR product after 40 cycles.

The *mecA* gene was used as the gold standard for detection of methicillin resistance by PCR assay. The specific primer set for *mecA* reported by Reischl *et al.* (2000) was used. PCR conditions used were as previously described (Martineau *et al.*, 1998). *S. aureus* N315 (Hiramatsu *et al.*, 1992) and *S. aureus* FDA 209P were used as positive and negative controls for the *mecA* gene, respectively.

**Biochemical identification.** Inocula for the following studies were prepared using a nephelometric device to adjust the turbidity to McFarland standard 0.5. *S. aureus* FDA 209P and *S. epidermidis* 14990 were used as positive and negative controls, respectively. Analysis of the results was based on the computerized reports from each identification system.

**Identification with AutoScan-4<sup>®</sup> system.** Preparation of the AutoScan Pos ID panel (Dade Behring), inoculum preparation, panel rehydration and inoculation, biochemical overlays (Pos ID only), incubation, reading of the panels and quality control were performed according to the manufacturer's instructions. Pos ID panels were read visually after 24 h incubation at 35 °C. The test reactions were read by the AutoScan-4<sup>®</sup> (Dade Behring) and the results were converted to compare with the AutoScan updated database.

**Identification with Vitek<sup>®</sup> 2.** The test panels (ID-GPC; bio-Mérieux) were automatically filled by a vacuum device, sealed and inserted into the Vitek<sup>®</sup> 2 reader-incubator module (bioMérieux) and subjected to a kinetic fluorescence measurement every 15 min. The results were interpreted by the ID-GPC database and final results were obtained automatically.

**Identification with the Phoenix<sup>™</sup> system.** The Phoenix<sup>™</sup> system (Becton Dickinson) was used according to the manufacturer's instructions with PMIC/ID14 panels (Becton Dickinson) for strain identification and oxacillin-susceptibility testing. Test suspensions were prepared from pure bacterial cultures grown on trypticase soy agar II with 5% defibrinated sheep blood (Becton Dickinson). The ID suspension was inoculated within 30 min into the panel, which was then loaded into the instrument for incubation at 35 °C and continuous reading. The results were interpreted by the ID-GPC database and final results were obtained automatically.

## RESULTS AND DISCUSSION

One of the most important strategies to prevent and control the spread of MRSA is early and correct identification of positive strains, including those coming from diseased or colonized areas. Samples used in this study came from both. Several samples were taken as a precaution due to a high incidence of MRSA infections in the neonatal intensive care

unit (e.g. vaginal samples taken from pregnant women prior to delivery, pharyngeal samples or umbilical samples taken from newborns) (Table 1). Once an isolate has been positively identified, cases of disease can be treated appropriately, and other procedures such as patient isolation, decontamination of exposed areas and increased hygiene measures can take place. Thus, identification is crucial.

All 34 isolates in this study were confirmed as *S. aureus* by PCR using the Sa442 primer set. Free coagulase production was confirmed for all isolates by the tube method with rabbit plasma. Nine of 34 isolates did not aggregate in the Staphaurex test, 25 of 34 isolates did not produce acid from mannitol, 26 of 34 had haemolysin activity and only 30 of these clinical isolates produced yellow pigment (Table 1). In addition, these 34 strains were confirmed as MRSA (*mecA* gene positive) by PCR analysis. Antibiotic susceptibility testing also confirmed all isolates as MRSA by the Phoenix<sup>™</sup> system.

Out of 34 isolates tested, a concordant identification to the species level was obtained by the Phoenix<sup>™</sup> system, AutoScan-4<sup>®</sup> (Table 2) and genetic determination by PCR for all the isolates tested. On the other hand, only 16 (47.1%) isolates were identified as *S. aureus* by Vitek<sup>®</sup> 2, with good or better confidence levels, without the use of supplementary tests such as Staphaurex and/or haemolysin activity and pigment of colony on sheep blood agar (Table 2). One strain was identified incorrectly as *Staphylococcus chromogenes* by the Vitek<sup>®</sup> 2 instrument (Table 1).

The 34 isolates used formed 24 clusters by pulsed-field gel electrophoresis when the data were analysed by the criteria of Tenover *et al.* (1995) (data not shown). Therefore, these atypical MRSA isolates have 24 or more origins.

Toho University Omori Hospital uses the Vitek<sup>®</sup> 2 system for identification of clinical isolates. This system had previously proved to provide accurate and acceptable identification and antibiotic susceptibility for Gram-positive cocci (Ligozzi *et al.*, 2002). Recently, the frequency of isolation of *S. aureus* with atypical physiological characteristics has increased to approximately 12.5% (data not shown) in Toho University Omori Hospital, and it is very difficult to identify atypical *S. aureus* by the Vitek<sup>®</sup> 2 system unless extra tests are used. Furthermore, there have been several reports on the limitations of this identification system in distinguishing staphylococcal species (Becker *et al.*, 2004; Ben-Ami *et al.*, 2005).

Several genes have been targeted for PCR analysis of *S. aureus* but among these genes, *tst* genes, *eta* and *etb* and staphylococcal enterotoxin genes are not always detected in *S. aureus* (Becker *et al.*, 2003; Pinto *et al.*, 2005). The *nuc* gene has been widely used for species-specific detection, although it has also been reported in *Staphylococcus intermedius* strains (Becker *et al.*, 2005). Thus, the Sa442 DNA fragment was used to confirm *S. aureus* by PCR in the present study. Recently, Klaassen *et al.* (2003) reported that

**Table 2.** *S. aureus* isolates with dissenting or ambiguous results in identification by Vitek<sup>®</sup> 2, AutoScan-4<sup>®</sup> or Phoenix<sup>™</sup>

Isolate	Identification by Vitek <sup>®</sup> 2 (T index, confidence level)	Confidence value (%)	
		AutoScan-4 <sup>®</sup>	Phoenix <sup>™</sup>
1	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.46, low)	99.9	99
2	<i>S. aureus</i> (0.31, good)	99.9	99
3	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. hyicus</i> (0.50, low); <i>S. aureus</i> (0.49, low)	99.8	99
4	<i>S. aureus</i> (0.59, low); <i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. hyicus</i> (0.50, low)	90.5	99
5	<i>S. aureus</i> (0.59, low); <i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. hyicus</i> (0.50, low)	99.9	99
6	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. hyicus</i> (0.50, low); <i>S. aureus</i> (0.49, low)	90.5	99
7	<i>S. aureus</i> (1.00, excellent)	99.9	98
8	<i>S. chromogenes</i> (0.50, good)	92.6	99
9	<i>S. aureus</i> (0.88, excellent)	99.9	99
10	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.56, low)	92.6	99
11	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.56, low)	99.9	99
12	<i>S. aureus</i> (0.56, very good)	99.9	99
13	<i>S. aureus</i> (0.56, very good)	99.9	99
14	<i>S. aureus</i> (0.90, excellent)	99.9	99
15	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.56, low)	99.9	99
16	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. hyicus</i> (0.50, low); <i>S. aureus</i> (0.49, low)	99.8	99
17	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.56, low)	99.9	99
18	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.46, low)	99.9	99
19	<i>S. aureus</i> (0.56, very good)	99.8	99
20	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.46, low)	99.9	99
21	<i>S. aureus</i> (0.90, excellent)	99.9	99
22	<i>S. aureus</i> (0.84, excellent)	90.5	99
23	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.46, low)	99.8	99
24	<i>S. aureus</i> (0.56, very good)	99.9	99
25	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.56, low)	99.9	99
26	<i>S. aureus</i> (0.90, excellent)	99.9	99
27	<i>S. aureus</i> (0.65, very good)	99.9	99
28	<i>S. aureus</i> (0.56, very good)	99.8	99
29	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.46, low)	99.9	99
30	<i>S. aureus</i> (0.65, very good)	99.9	99
31	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.46, low)	99.8	99
32	<i>S. chromogenes</i> (0.58, low); <i>S. aureus</i> (0.46, low)	99.9	99
33	<i>S. aureus</i> (1.00, excellent)	99.9	99
34	<i>S. aureus</i> (1.00, excellent)	99.9	99

the Sa442 primer set did not work against the clinical isolate *S. aureus* 550226. They concluded that a number of *S. aureus* strains may have been misidentified in the past or the presence of *S. aureus* in clinical isolates may have been overlooked when identification was based solely on the Sa442 PCR assay. However, in our study, all 34 atypical *S. aureus* isolates were identified by PCR using this primer set.

Extra tests were required to confirm the identity of the strains when using the Vitek<sup>®</sup> 2 system: Staphaurex for membrane-bound coagulase and protein A, haemolysin activity and production of pigment on sheep blood agar plate. Staphaurex is a method commonly used for *S. aureus* identification, even though it only detects clumping factor and protein A. Staphaurex has also been reported as too insensitive for reliable detection of MRSA (Rappaport *et al.*, 1988). We obtained negative results with Staphaurex for

several isolates. Fortunately, isolates negative for clumping factor and/or protein A produced acid from mannitol, and all 34 isolates produced free coagulase, were identified by PCR and as oxacillin resistant by antibiotic susceptibility testing.

The semi-automatic identification system of AutoScan-4<sup>®</sup> conforms to the requirements of the Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly the National Committee for Clinical Laboratory Standards) and requires a longer incubation period than Vitek<sup>®</sup> 2 or Phoenix<sup>™</sup>. However, it permits technologists to check biochemical reactions visually by observing the panels. We believe that this point is very important for clinical technologists, because some like to reconfirm the results of biochemical reactions by eye. The AutoScan-4<sup>®</sup> correctly identified the 34 *S. aureus* strains in this study without any extra tests.



The Phoenix<sup>™</sup> system also correctly identified all *S. aureus* strains without extra testing within 6 h. This was faster than the 18 h needed by the AutoScan-4<sup>®</sup> system and the more than 24 h needed by the Vitek<sup>®</sup> 2 system when additional tests were necessary. The confidence levels of identification were above 90 % for AutoScan-4<sup>®</sup> and Phoenix<sup>™</sup>. On the other hand, Vitek<sup>®</sup> 2 had low discrimination levels for 17 strains (Table 2).

It should be noted that molecular biological techniques, such as DNA sequencing (Becker *et al.*, 2004), hybridization (Sogaard *et al.*, 2005; Trindade *et al.*, 2003) or the use of DNA microarray technology (Charbonnier *et al.*, 2005), could provide a more accurate identification and classification tool, but such techniques are difficult to apply in a routine clinical laboratory. A rapid, conventional and automated identification method, based on phenotypic characters, is a more practical approach for daily clinical laboratory procedures.

In conclusion, the Phoenix<sup>™</sup> system and AutoScan-4<sup>®</sup> could provide accurate information for the identification of *S. aureus* with atypical physiological characteristics without any extra tests. The merit of AutoScan-4<sup>®</sup> is that technologists can check biochemical reactions by observing the panels. This study shows that biochemically atypical *S. aureus* strains were not identified as *S. aureus* by Vitek<sup>®</sup> 2 unless extra tests were used. The Phoenix<sup>™</sup> system identified all strains correctly within 6 h. Accordingly, this report suggests that Phoenix<sup>™</sup>, a fully automatic system, can be used for rapid identification in the clinical laboratory.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H15-Shinko-09 and H15-Shinko-10). J. A. was supported by the Japan Health Science Foundation. We are grateful to Kenneth S. Thomson (Creighton University) for carefully reading the manuscript. We thank Reiko Shimatsu for her technical assistance. We also thank Becton Dickinson (Tokyo, Japan) and Dade Behring (Tokyo, Japan) for placing the Phoenix<sup>™</sup> instrument and AutoScan-4 instrument at our disposal during the evaluation study and for providing the consumables.

## REFERENCES

- Becker, K., Friedrich, A. W., Lubritz, G., Weilert, M., Peters, G. & von Eiff, C. (2003). Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins among strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood and nasal specimens. *J Clin Microbiol* **41**, 1434–1439.
- Becker, K., Harmsen, D., Mellmann, A., Meier, C., Schumann, P., Peters, G. & von Eiff, C. (2004). Development and evaluation of a quality-controlled ribosomal sequence database for 16S ribosomal DNA-based identification of *Staphylococcus* species. *J Clin Microbiol* **42**, 4988–4995.
- Becker, K., von Eiff, C., Keller, B., Bruck, M., Etienne, J. & Peters, G. (2005). Thermonuclease gene as a target for specific identification of *Staphylococcus intermedius* isolates: use of a PCR-DNA enzyme immunoassay. *Diagn Microbiol Infect Dis* **51**, 237–244.
- Ben-Ami, R., Navon-Venezia, S., Schwartz, D., Schlezinger, Y., Mekuzas, Y. & Carmeli, Y. (2005). Erroneous reporting of coagulase-negative staphylococci as *Kocuria* spp. by the Vitek 2 system. *J Clin Microbiol* **43**, 1448–1450.
- Berke, A. & Tilton, R. C. (1986). Evaluation of rapid coagulase methods for the identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* **23**, 916–919.
- Charbonnier, Y., Gettler, B., Francois, P., Bento, M., Renzoni, A., Vaudaux, P., Schlegel, W. & Schrenzel, J. (2005). A generic approach for the design of whole-genome oligoarrays, validated for genotyping, deletion mapping and gene expression analysis on *Staphylococcus aureus*. *BMC Genomics* **6**, 95.
- Hiramatsu, K., Asada, K., Suzuki, E., Okonogi, K. & Yokota, T. (1992). Molecular cloning and nucleotide sequence determination of the regulator region of *mecA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *FEBS Lett* **298**, 133–136.
- Klaassen, C. H., de Valk, H. A. & Horrevorts, A. M. (2003). Clinical *Staphylococcus aureus* isolate negative for the Sa442 fragment. *J Clin Microbiol* **41**, 4493.
- Ligozzi, M., Bernini, C., Bonora, M. G., De Fatima, M., Zuliani, J. & Fontana, R. (2002). Evaluation of the Vitek 2 system for identification and antimicrobial susceptibility testing of medically relevant gram-positive cocci. *J Clin Microbiol* **40**, 1681–1686.
- Maple, P. A., Hamilton-Miller, J. M. & Brumfitt, W. (1989). World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* **i**, 537–540.
- Martineau, F., Picard, F. J., Roy, P. H., Ouellette, M. & Bergeron, M. G. (1998). Species-specific and ubiquitous-DNA-based assays for rapid identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* **36**, 618–623.
- Matsushashi, M., Song, M. D., Ishino, F., Wachi, M., Doi, M., Inoue, M., Ubukata, K., Yamashita, N. & Konno, M. (1986). Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* **167**, 975–980.
- Murray, P. R., Baron, E. J., Jorgensen, J. H., Tenover, F. C. & Tenover, R. H. (2003). *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edn. Washington, DC: American Society for Microbiology.
- Pinto, B., Chenoll, E. & Aznar, R. (2005). Identification and typing of food-borne *Staphylococcus aureus* by PCR-based techniques. *Syst Appl Microbiol* **28**, 340–352.
- Rappaport, T., Sawyer, K. P. & Nachamkin, I. (1988). Evaluation of several commercial biochemical and immunologic methods for rapid identification of gram-positive cocci directly from blood cultures. *J Clin Microbiol* **26**, 1335–1338.
- Reischl, U., Linde, H. J., Metz, M., Leppmeier, B. & Lehn, N. (2000). Rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and simultaneous species confirmation using real-time fluorescence PCR. *J Clin Microbiol* **38**, 2429–2433.
- Smole, S. C., Aronson, E., Durbin, A., Brecher, S. M. & Arbeit, R. D. (1998). Sensitivity and specificity of an improved rapid latex agglutination test for identification of methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* **36**, 1109–1112.
- Sogaard, M., Stender, H. & Schonheyder, H. C. (2005). Direct identification of major blood culture pathogens, including *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*, by a panel of fluorescence in situ hybridization assays using peptide nucleic acid probes. *J Clin Microbiol* **43**, 1947–1949.
- Tenover, F. C., Arbeit, R. D., Goering, R. V., Mickelsen, P. A., Murray, B. E., Persing, D. H. & Swaminathan, B. (1995). Interpreting

chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* **33**, 2233–2239.

**Trindade, P. A., McCulloch, J. A., Oliveira, G. A. & Mamizuka, E. M. (2003).** Molecular techniques for MRSA typing: current issues and perspectives. *Braz J Infect Dis* **7**, 32–43.

**Tsuchizaki, N., Ishikawa, J. & Hotta, K. (2000).** Colony PCR for rapid detection of antibiotic resistance genes in MRSA and enterococci. *Jpn J Antibiot* **53**, 422–429.

**Wilkerson, M., McAllister, S., Miller, J. M., Heiter, B. J. & Bourbeau, P. P. (1997).** Comparison of five agglutination tests for identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* **35**, 148–151.

〈報 告〉

## ICU 患者における APACHE スコアと感染症発症率の関係

須賀 万智・吉田 勝美・武澤 純

*Association between APACHE Score and Infection Rates in ICU Patients*

別 刷

環境感染

Vol. 20 no. 3, 2005

## ICU 患者における APACHE スコアと感染症発症率の関係

須賀 万智<sup>1)</sup>・吉田 勝美<sup>1)</sup>・武澤 純<sup>2)</sup>

### *Association between APACHE Score and Infection Rates in ICU Patients*

Machi SUKA<sup>1)</sup>, Katsumi YOSHIDA<sup>1)</sup> and Jun TAKEZAWA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>St. Marianna University School of Medicine

<sup>2)</sup>Nagoya University Graduate School of Medicine

#### 要 旨

2000年7月～2002年5月、厚生労働科学研究参加34施設から収集されたICU患者データをもとに、年齢16歳以上、ICU在室24時間以上1000時間未満、APACHEスコアの情報が得られ、他院ICU転出例を除いた13630名を対象にして、ICU在室中の感染症発症を調べた。観察期間はICU入室から最初の感染症発症を確認された日またはICU退室日またはICU入室後22日目までにした。対象者をAPACHEスコアにより0-10群(6116名)、11-20群(5304名)、21以上群(2210名)の3群にわけ、各群の感染症発症率を求めた。さらに、観察期間を5区間(0-2日、3-7日、8-12日、13-17日、18-22日)にわけ、各群の区間別感染症発症率を求めた。

観察期間内の感染症発症者は1412名(10.4%)であった。APACHEスコアによる3群を比較すると、0-10群で249名(4.1%)、11-20群で653名(12.3%)、21以上群で510名(23.1%)であり、APACHEスコアが高いほど感染症発症率が高い傾向を認めた( $p < 0.001$ )。APACHEスコア0-10群は、観察期間が長いほど区間別感染症発症率が高い傾向を認め( $p < 0.001$ )、区間別感染症発症率を結んだ回帰直線の傾きは5区間では0.009(95%信頼区間: -0.009～0.027)であったが、人数が少ない18-22日を除いた4区間では0.018(95%信頼区間: 0.015～0.022)であった。APACHEスコア11-20群は、観察期間と区間別感染症発症率の明らかな増減傾向を認めず( $p = 0.4$ )、区間別感染症発症率を結んだ回帰直線の傾きは-0.005(95%信頼区間: -0.008～-0.001)であった。APACHEスコア21以上群は、観察期間が長いほど区間別感染症発症率が低い傾向を認め( $p < 0.001$ )、区間別感染症発症率を結んだ回帰直線の傾きは-0.018(95%信頼区間: -0.029～-0.007)であった。

ICU患者における感染症発症率は、APACHEスコア0-10ではICU在室日数が長いほど増加、APACHEスコア21以上ではICU在室日数が長いほど減少、APACHEスコア11-20ではICU在室日数の影響を受けず、ほぼ一定であることが明らかにされた。

Key words: 多施設共同研究, ICU, APACHE スコア, 感染症, ICU 在室期間

#### はじめに

集中治療室(Intensive Care Unit; ICU)は、重症患者が収容される、侵襲的処置が行われるなどの理由から、院内感染が発生しやすい部署である<sup>1,2)</sup>。ICU患者の院内感染のリスク要因については、これまで数多くの研究が行なわれ、外部要因として手術、デバイス、その他

の侵襲的処置、内部要因として重症度や免疫抵抗力などの存在が指摘されている<sup>1,3)</sup>。各施設・部署の感染症発症率を評価するにあたり、これらリスク要因の調整が重要である。しかし、アメリカのサーベイランスシステム(National Nosocomial Infection Surveillance; NNIS)を含めて、既存のサーベイランスシステムの多くは重症度の情報を収集しておらず、内部要因の調整が十分行なわれていないという問題が指摘されている<sup>3-5)</sup>。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業

<sup>1)</sup>聖マリアンナ医科大学 予防医学教室, <sup>2)</sup>名古屋大学大学院 医学研究科 機能構築医学専攻 生体管理学講座 救急・集中治療医学

(Japanese Nosocomial Infection Surveillance; JANIS) は 2000 年 7 月から開始され、ICU 部門、検査部門、全入院部門の 3 部門を設定して、独自のサーベイランスシステムの構築を進めている。ICU 部門の特徴の 1 つに、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II<sup>6)</sup>(以下、APACHE スコア)の情報を収集している点が挙げられる。APACHE スコアは ICU 患者の重症度の評価と予後の予測を目的につくられた指標である。1985 年に Knaus らが提唱して以来、ひろく世界中でつかわれている。12 種類のバイタルサインに関するポイント (acute physiology score)、年齢に関するポイント (age points)、慢性疾患と手術に関するポイント (chronic health points) の合算でもとめられ、スコアが高いほど重症度が高いと判断される。さらに、指定された計算式にあてはめれば、予測死亡率を計算できる。

APACHE スコアと死亡率との関連については、これまで数多くの研究が行なわれ、予測死亡率と観察死亡率の相関などが示されている。しかし、APACHE スコアと感染症発症率との関連については、十分検討されておらず、APACHE スコアが院内感染の予測指標になりうるかという点において必ずしも見解が一致していない<sup>7,8)</sup>。サーベイランスから得られた結果を正しく評価するために、リスク要因の扱いを明確にする必要があり、内部要因を代表する APACHE スコアと感染症発症率との関連を明らかにすることは感染症発症率の評価方法を検討する基礎資料を提供すると考えられる。本研究では、JANIS の ICU 部門の研究班のデータベースを用いて、ICU 患者における APACHE スコアと感染症発症率の関係を調べた。APACHE スコアは ICU 在室日数を左右すると考えられ、ICU 在室の長期化が院内感染のリスクを高める可能性が指摘されている<sup>9-11)</sup>ことから、とくに ICU 在室日数を考慮した場合の両者の関係の違いに注目した。

#### 対象と方法

ICU 患者データは、JANIS の実施マニュアルにもとづいて、厚生科学研究参加 34 施設から収集した<sup>12)</sup>。詳細は別稿<sup>13,14)</sup>にあるが、全 ICU 患者を対象にして、属性(性、年齢、主病名、APACHE スコア、ICU 入・退室日時と経路)、リスク要因(手術、デバイス、特殊治療、合併症)、感染症(肺炎、尿路感染症、カテーテル関連血流感染症、敗血症、創感染症、その他の感染症)、転帰(ICU 退室時診断、退院時診断、診療報酬点数)などの情報を JANIS 開発の入力支援ソフトを利用して入力した。APACHE スコアは ICU 入室後 24 時間以内に判定した。感染症は厚生科学研究班の基準<sup>15)</sup>により診断した。

2000 年 7 月～2002 年 5 月の ICU 患者 27625 名のう

ち、年齢 16 歳以上、ICU 在室 24 時間以上、APACHE スコアの情報が得られたものは 13838 名である。追跡不可能例として他院 ICU 転出を除外、特殊例として ICU 在室 1000 時間以上を除外、残された 13630 名(男性 8829 名、女性 4801 名)を対象にした。

ICU 在室中の感染症発症を調べた。対象者(13630 名)の 97.0% は ICU 入室後 23 日未満で ICU を退室していた。また、感染症発症者(1433 名)の 98.5% は ICU 入室後 23 日未満で感染症を発症していた。そこで、観察期間は ICU 入室から最初の感染症発症を確認された日または ICU 退室日または ICU 入室後 22 日目までにした。

対象者を APACHE スコアにより 0-10 群(6116 名)、11-20 群(5304 名)、21 以上群(2210 名)の 3 群にわけ、各群の感染症発症率を求めた。APACHE スコアの高さによる感染症発症率の増減傾向を調べるために、Cochran-Armitage の傾向性の検定<sup>16)</sup>を実施した。さらに、観察期間を 5 区間(0~2 日、3~7 日、8~12 日、13~17 日、18~22 日)にわけ、各群の区間別感染症発症率を求めた。観察期間の長さによる区間別感染症発症率の増減傾向を調べるために、Cochran-Armitage の傾向性の検定および回帰分析を実施した。統計学的解析は Statistical Analysis System (SAS Version 8.2)を用いた。

なお、本研究を実施するにあたり、個人情報保護を配慮して、データの匿名化をはかり、データの収集・解析の各段階において機密保持につとめた。

#### 結 果

表 1 に本研究対象の属性を示した。表 2 に APACHE スコアによる 3 群の観察期間の分布を示した。観察期間内の感染症発症者は 1412 名(10.4%)であった。感染部位の内訳は、多いほうから、肺炎 902 名、敗血症 250 名、創感染症 175 名、尿路感染症 64 名、カテーテル関連血流感染症 49 名、その他 156 名(重複を含む)であり、肺炎が最多の 64% を占めた。APACHE スコアによる 3 群を比較すると、0-10 群で 249 名(4.1%)、11-20 群で 653 名(12.3%)、21 以上群で 510 名(23.1%)であり、APACHE スコアが高いほど感染症発症率が高い

表 1 本研究対象の属性

	全 体 (n=13620)	男 性 (n=8829)	女 性 (n=4801)
年齢 (平均±標準偏差)	62.4±15.7	62.1±14.9	63.0±17.0
APACHE スコア			
0-10	6116(44.9%)	4091(46.3%)	2025(42.2%)
11-20	5304(38.9%)	3362(38.1%)	1942(40.4%)
21+	2210(16.2%)	1376(15.6%)	834(17.4%)

数値：人数

表2 APACHE スコアによる3群の観察期間の分布

APACHE スコア		観 察 期 間						全 体
		0-2	3-7	8-12	13-17	18-22	23+\$	
全 体	全 体	5742	5760	1205	519	202	202	13630
	非感染者	4965	5340	1067	462	182	202	12218
	感 染 者	777	420	138	57	20	0	1412
0-10	全 体	3002	2547	340	149	40	38	6116
	非感染者	2874	2467	315	136	37	38	5867
	感 染 者	128	80	25	13	3	0	249
11-20	全 体	1991	2380	525	217	99	92	5304
	非感染者	1615	2188	472	195	89	92	4651
	感 染 者	376	192	53	22	10	0	653
21+	全 体	749	833	340	153	63	72	2210
	非感染者	476	685	280	131	56	72	1700
	感 染 者	273	148	60	22	7	0	510

数値：人数  
 観察期間はICU入室から最初の感染症発症を確認された日またはICU退室日またはICU入室後22日目まで(\$は打ち切り例)

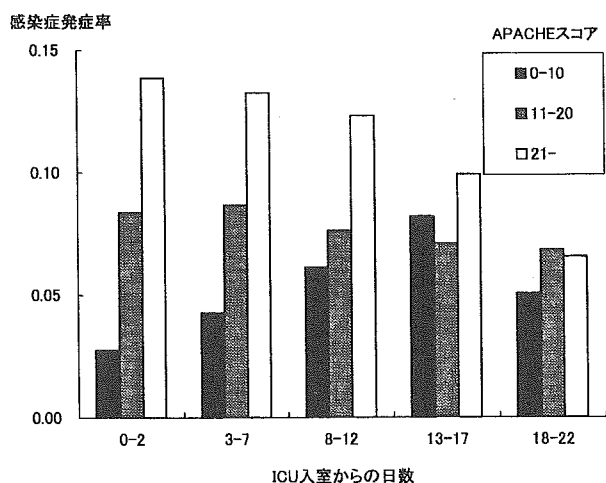


図1 区間別感染症発症率

傾向を認めた(p<0.001).

非感染症発症者において、打ち切り例を除いて、APACHEスコアと観察期間の関係を調べたところ、以下のような回帰式が得られ、APACHEスコアが高いほどICU在室日数が長い傾向を認めた(p<0.001).

$$\text{観察期間(日数)} = 2.98 + 0.11 \times \text{APACHEスコア}$$

(傾きの95%信頼区間: 0.10~0.12; p<0.001)

ICU在室日数の長期化が院内感染のリスクを高める可能性が指摘されている<sup>9-11)</sup>ことから、ICU在室日数を考慮したAPACHEスコアと感染症発症率の関係を明らかにするために、観察期間を5区間にわけ、各群の区間別発症率を調べた。

図1に区間別感染症発症率を示した。APACHEスコア0-10群は、観察期間が長いほど区間別感染症発症率

が高い傾向を認めた(p<0.001)。区間別感染症発症率を結んだ回帰直線の傾きは5区間では0.009(95%信頼区間: -0.009~0.027; p=0.2)であったが、人数が少ない18~22日を除いた4区間では0.018(95%信頼区間: 0.015~0.022; p<0.001)であった。APACHEスコア11-20群は、観察期間と区間別感染症発症率の明らかな増減傾向を認めず(p=0.4)、区間別感染症発症率を結んだ回帰直線の傾きは-0.005(95%信頼区間: -0.008~-0.001; p=0.02)であった。APACHEスコア21以上群は、観察期間が長いほど区間別感染症発症率が低い傾向を認めた(p<0.001)。区間別感染症発症率を結んだ回帰直線の傾きは-0.018(95%信頼区間: -0.029~-0.007; p=0.01)であった。

### 考 察

JANISのICU部門の研究班のデータベースを用いて、ICU患者におけるAPACHEスコアと感染症発症率の関係、とくにICU在室日数を考慮した場合の両者の関係の違いを調べた。ヨーロッパ17ヵ国の多施設共同研究(EPICスタディ)はICU在室日数が長いほど感染率が高いことを示しており、多重ロジスティック解析においてもICU在室日数の影響を有意に認めた<sup>9)</sup>。ICU在室日数の影響については、フランスやメキシコの多施設共同研究からも同様の結果が報告されている<sup>10,11)</sup>。このような過去の研究の結果から、本研究においても、APACHEスコアのレベルに関わらず、ICU在室日数が長いほど感染症発症率が高いと予想された。しかし、本研究の結果から、ICU患者における感染症発症率は、APACHEスコア0-10ではICU在室日数が長いほど増加、APACHEスコア21以上ではICU在室日数が長い

ほど減少, APACHE スコア 11-20 では ICU 在室日数の影響を受けず, ほぼ一定であることが明らかにされた. 本研究は対象者を APACHE スコアにより 3 群にわけ, さらに, 観察期間を 5 区間にわけ, 各群の区間別感染症発症率を求めたことで, これまで知られていない隠れた傾向を検出しえたといえる.

APACHE スコア 21 以上の全身状態が悪い患者は早期死亡が多く ICU 在室日数が短い, このような関連から ICU 在室日数が長いほど感染症発症率が減少して見えたのでないか, すなわち, 見かけ上の効果にすぎないのでないかという指摘もあるかもしれない. しかし, APACHE スコア 21 以上の患者の区間死亡率は, 0~2 日が 9.2%, 3~7 日が 13.8%, 8~12 日が 13.7%, 13~17 日が 11.1%, 18~22 日が 13.9% であり, 死亡による脱落が区間死亡率の著しい偏りを生じていないことを確認している.

図 1 の解釈に関して, ICU 在室日数が長いほど APACHE スコアの影響が小さくなり, APACHE スコアのレベルに関わらず, 感染症発症率が一定レベルに収束する様子を表しているという意見もあるかもしれない. ICU 在室日数が長くなれば, APACHE スコアを含めて, ICU 入室時の要因の影響は小さくなると推察される. また, ICU 入室時の状態から変化する可能性もある. APACHE スコアの経時的变化を考慮した解析をおこなうか, 異なる集団において本研究の結果を再確認する必要があるだろう.

ICU 在室日数の区間別感染症発症率の傾向が APACHE スコアのレベルで異なる理由は不明であり, 今後, 追求すべき課題である. ただ, 現時点において, 外部要因と内部要因のバランスの違いを反映している可能性が考えられる. APACHE スコアが 20 を超えると予測死亡率が 50% を超えるため, 20 がひとつの目安になると言われている<sup>17)</sup>. また, JANIS データベースを用いて, APACHE スコア 0-10 群を基準にした解析をおこない, 11 を超える各群は死亡リスクが有意に高いことを報告している<sup>18)</sup>. そこで, 本研究は APACHE スコアを 0-10, 11-20, 21 以上にわけた. APACHE スコア 0-10 群は全身状態が良く死亡リスクが低い軽症の患者, APACHE スコア 21 以上群は全身状態が悪く死亡リスクが高い重症の患者, APACHE スコア 11-20 群は両者の中間を表わしている. APACHE スコア 0-10 の全身状態が良い患者では, 院内感染はおもに外部要因(環境)に依存して発生するため, ICU 在室日数が長いほど外部要因の曝露の機会が多くなり, 院内感染が増加したと考えられる. それに対して, APACHE スコア 21 以上の全身状態が悪い患者では, 院内感染はおもに内部要因(宿主)に依存して発生するため, ICU 在室日数が長いほど病態が改善され, 内部要因が少なくなり, 院内

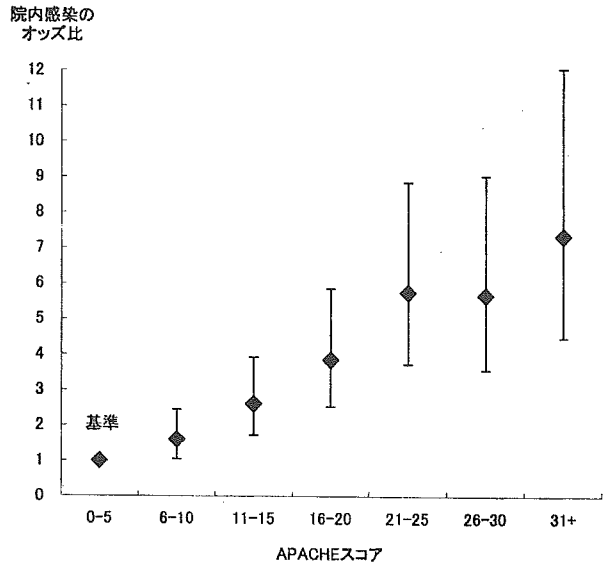


図 2 院内感染のオッズ比と 95%信頼区間 (APACHE スコア 0-5 を基準にした場合)  
ICU 在室 2~14 日の 7999 名について, 多重ロジスティック解析から, 性, 年齢, 手術, デバイスを調整した院内感染のオッズ比を求めた.

感染がむしろ減少したと考えられる.

本研究の結果から, APACHE スコアが高いほど感染症発症率が高い傾向を認めた. さらに, 性, 年齢, 手術, デバイスなどの交絡因子を調整した多重ロジスティック解析を実施した結果から, APACHE スコアが高いほど感染リスクが高いことを確認している(図 2)<sup>19)</sup>. ICU の院内感染の予防対策において, APACHE スコア 21 以上の全身状態が悪い患者は重点対象になる. ただ, 内部要因にともなう易感染性を軽減することは難しいため, これらの患者の感染を予防することは困難であろうと考えられる. それに対して, APACHE スコア 0-11 の全身状態の良い患者は ICU 入室当初からの重点対象にならないかもしれない. しかし, 本研究の結果によれば, ICU 在室日数が長いほど感染症発症率が高く, 外部要因による感染の増加が疑われた. 外部要因による感染は適切な対策を講じれば予防可能であり, ICU 入室時点の全身状態が悪くなく APACHE スコアが高くない患者においても, ICU 在室日数が長くなる場合, 院内感染を予防する適切な対策を講じる必要があることが示唆された.

JANIS の ICU 部門の研究班のデータベースを用いたことで, 標準化されたデータによる, より信頼性のある検討<sup>5,20)</sup>を実現しえた. その一方, 本研究対象の厚生科学研究参加 34 施設はおもに国立大学から構成され, 高度先進医療を実施する施設であることから, 本研究対象は日本全体を代表すると言えない. しかし, 日本の三次医療機関の ICU 患者における APACHE スコアと感染

症発症率の関係をしめす貴重なエビデンスである。本研究の結果を踏まえ、サーベイランスにおいては、得られた結果を正しく評価するために、対象者をAPACHEスコアやICU在室日数で層別化するなど、評価方法を工夫が求められる。また、院内感染のリスク要因を探索する研究においては、APACHEスコアとICU在室日数を考慮した解析が求められる。

本研究では、全般的傾向を把握するために、基礎疾患や感染部位を限定せずにAPACHEスコアと感染症発症率の関係を調べたが、対象を特定の疾患の患者に限定した研究<sup>21)</sup>や感染症を特定の感染部位に限定した研究<sup>22,23)</sup>なども行われている。ICU在室日数を考慮した場合のAPACHEスコアと感染症発症率の関係についても、今後、基礎疾患や感染部位別の解析をおこない、詳細を明らかにしたい。

## 結 論

JANISのICU部門の研究班のデータベースを用いた検討から、ICU患者における感染症発症率は、APACHEスコア0-10ではICU在室日数が長いほど増加、APACHEスコア21以上ではICU在室日数が長いほど減少、APACHEスコア11-20ではICU在室日数の影響を受けず、ほぼ一定であることが明らかにされた。

謝 辞：本研究は、平成12～14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」(主任研究者 荒川宜親)の一環として実施したものである。また、平成15～16年度文部科学省の科学研究費補助金(若手研究(B)15790306)の助成を受けた。

## 文 献

- 1) Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA: Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(2): 479-96.
- 2) Albrich WC, Angstwurm M, Bader L, Gartner R: Drug resistance in intensive care units. *Infection* 1999; 27 (suppl2): S19-S23.
- 3) Nosocomial infection rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12(10): 609-21.
- 4) Keita-Perse O, Gaynes RP: Severity of illness scoring systems to adjust nosocomial infection rates: a review and commentary. *Am J Infect Control* 1996; 24(6): 429-34.
- 5) Archibald LK, Gaynes RP: Hospital-acquired infections in the United States. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(2): 245-55.
- 6) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-29.
- 7) Bueno-Cavanillas A, Rodriguez-Contreras R, Lopez-

- Luque A, Delgado-Rodriguez M, Galves-Vargas R: Usefulness of severity indices in intensive care medicine as a predictor of nosocomial infection risk. *Intensive Care Med* 1991; 17(6): 336-9.
- 8) Fernandez-Crehuet R, Diaz-Molina C, De Irala J, Martinez-Concha D, Salcedo-Leal I: Nosocomial infection in an intensive-care unit: incidence of risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(2): 825-30.
- 9) Vincent J, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M, *et al*: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995; 274(8): 639-44.
- 10) Legras A, Malvy D, Quinioux AI, Villers D, Bouachour G, Robert R, *et al*: Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998; 24(10): 1040-46.
- 11) Leon-Rosales SP, Molinar-Romas F, Dominguez-Cherit G, Rangel-Frausto S, Vazquez-Ramos VG: Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28(5): 1316-21.
- 12) 平成12～14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」総合研究報告書, 2003.
- 13) 武澤 純: 国内・外の薬剤耐性菌による感染症の監視体制の現状と展望. *日本臨床* 2001; 59(4): 126-34.
- 14) 榊原陽子, 武澤 純: 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 ICU部門報告. *INFECTION CONTROL* 2002; 11(5): 530-6.
- 15) 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」研究報告書, 2000.
- 16) 古川俊之, 丹後俊郎: 新版医学への統計学. 朝倉書店, 東京, 1993.
- 17) 氏家良人. APACHE IIスコア. *救急医学* 1994; 19(4): 397-9.
- 18) Suka M, Yoshida K, Takezawa J: Impact of intensive care unit-acquired infection on hospital mortality in Japan: A multicenter cohort study. *Environ Health Prev Med* 2004; 9(2): 53-7.
- 19) Suka M, Yoshida K, Takezawa J: Association between APACHE II score and nosocomial infections in intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *Environ Health Prev Med* 2004; 9(6): 262-5.
- 20) Gaynes R, Richards C, Edwards J, Emori TG, Horan T, Alonso-Echanove J, *et al*: Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2): 295-8.
- 21) Hurr H, Hawley HB, Czachor JS, Marjert RJ, McCarthy MC: APACHE II and ISS scores as predictors of nosocomial infections in trauma patients. *Am J Infect Control* 1999; 27(2): 79-83.
- 22) Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M: Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units: results from a multicenter on 996 patients: European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med* 1993; 19(5): 256-64.
- 23) Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ: Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J Crit Care* 2002; 17(1): 50-7.

[連絡先: 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1 聖マリアンナ医科大学予防医学教室 須賀万智]



〈報 告〉

多施設共同研究における院内感染率の分母の比較 —ICU の肺炎に注目して—

須賀 万智・吉田 勝美・武澤 純

*Comparisons of Denominators of Nosocomial Pneumonia rates in Intensive Care Units:  
a Multicenter study*

別 刷

環境感染

Vol. 20 no. 2, 2005

〈報告〉

## 多施設共同研究における院内感染率の分母の比較 —ICU の肺炎に注目して—

須賀 万智<sup>1)</sup>・吉田 勝美<sup>1)</sup>・武澤 純<sup>2)</sup>*Comparisons of Denominators of Nosocomial Pneumonia rates in Intensive Care Units:  
a Multicenter study*Machi SUKA<sup>1)</sup>, Katsumi YOSHIDA<sup>1)</sup> and Jun TAKEZAWA<sup>2)</sup><sup>1)</sup>St. Marianna University School of Medicine<sup>2)</sup>Nagoya University Graduate School of Medicine

## 要 旨

2002年6月～2003年12月、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)に参加した18施設のICU収容患者10314名を対象にして、分母の設定が異なる5種類の院内感染率を比較検討した。院内感染の定義はICU入室2日目以降の感染であり、本研究では肺炎に注目した。院内感染率の分母は①ICU入室数、②ICU在室日数、③人工呼吸器装着日数の3種類であり、②と③に関しては感染後の日数を含めた場合(NNISが提唱している感染率)と感染前の日数に限定した場合を設定した。

ICU在室日数あたりの感染率は感染後の日数を含めた場合(7.4/1000在室日)と感染前の日数に限定した場合(7.8/1000在室日)とで有意差を認めなかった。ICU入室数あたりの感染率とICU在室日数あたりの感染率を施設別にプロットした結果、有意な相関を認めて、18施設の順位付けが一致した。人工呼吸器装着日数あたりの感染率は感染後の日数を含めた場合(14.1/1000装着日)と感染前の日数に限定した場合(15.6/1000装着日)とで有意差を認めなかった。ICU入室数あたりの感染率と感染前の日数に限定したICU在室日数あたりの感染率について、APACHE IIスコアを調整した標準化感染比と粗感染率は必ずしも一致せず、18施設の順位付けに違いがみられた。

NNISが提唱している感染率は①集計・解析のプロセスが簡略であり、実践的である、②ICU在室期間やデバイス装着によるリスクを調整できる、③疫学的観点からも許容できる値を算出できる点から有用である。ただし、ICU在室期間やデバイス装着を考慮しないICU入室数あたりの感染率を用いても施設間比較に耐え得ると考えられた。患者の重症度を調整する感染率の定義を確立することは今後の検討課題である。

Key words : 多施設共同研究, ICU, 院内感染率

## はじめに

院内感染サーベイランスは院内感染対策の中心的役割を果たしている。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(Japanese Nosocomial Infection Surveillance; JANIS)は2000年7月から開始され、3つの部門を設定して、独自のサーベイランスシステムの構築を進めている。集中治療室(Intensive Care Unit; ICU)部門はJANIS専用の入力支援ソフトを開発して、標準化され

た患者データを収集できる体制を整備した<sup>1,2)</sup>。今後、収集した患者データを集計・解析するプログラムを確立して、システム化する必要がある。

院内感染率は全体および各施設の院内感染の発生状況を表わす基本的指標である。しかし、過去の報告を調べると、分子と分母の設定がばらばらで、感染率の定義が必ずしも一致していないことがわかる。ICU入室数を分母にした感染率は簡便であるが、ICU在室期間やデバイス装着を考慮しておらず、経年的調査や施設間比較に耐え得るという保証が得られていない。アメリカのNational Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)は

<sup>1)</sup>聖マリアンナ医科大学 予防医学教室, <sup>2)</sup>名古屋大学大学院 医学研究科 機能構築医学専攻 生体管理学講座 救急・集中治療医学

ICU 在室日数やデバイス装着日数を分母にした感染率を提唱しており<sup>3)</sup>, 世界各国でひろく使用されている。

①集計・解析のプロセスが簡略であり, 実践的である,  
②ICU 在室期間やデバイス装着によるリスクを調整できるなどの利点もあるが, 本来, 除くべき感染後の日数まで分母にカウントされており, 疫学的観点から, 算出された値の精度が疑問視される。本研究では, JANIS の ICU 部門のデータベースを用いて, NNIS が提唱している感染率を含めて, 分母の設定が異なる 5 種類の院内感染率を比較検討した。

対象と方法

JANIS 参加施設の ICU 収容患者の情報を収集した。詳細は別稿にある<sup>1,2)</sup>。データの入力は JANIS の実施マニュアル<sup>4)</sup>にもとづいて JANIS 専用の入力支援ソフトを用いて行われた。データの項目は属性(性, 年齢, 主病名, APACHE II スコア<sup>5)</sup>, ICU 入・退室日時と経路), リスク要因(手術, デバイス), 感染症(肺炎, 尿路感染症, カテーテル関連血流感染症, 敗血症, 創傷感染症, その他の感染症), 転帰(ICU 退室時診断, 退院時診断, 診療報酬点数)である。デバイスに関しては, 人工呼吸器, 尿道カテーテル, 中心静脈カテーテルの 3 種類の毎回の着脱日を調べた。

2002 年 6 月~2003 年 12 月, JANIS の ICU 部門の研究班(18 施設)が登録した患者のうち, 他院 ICU 転出者を除いて, 16 歳以上, ICU 在室 24 時間以上 1000 時間未満, APACHE II スコアの情報が得られた者は 11221 名である。ICU 在室 2 日以上かつ ICU 入室 2 日目までに感染を確認されていない 10339 名の ICU 在室中の感染を追跡した。感染は厚生科学研究班の基準<sup>6)</sup>にもとづいて診断した。

本研究では, ICU 在室中の感染の 69%(375/554)を占めた肺炎に注目した。肺炎よりまえに肺炎以外の感染を確認されていない 10314 名(男性 6651 名, 女性 3356 名)を対象にして, 各施設の人工呼吸器装着率と肺炎の院内感染率を算出した。人工呼吸器装着率の定義は「ICU 在室中の全人工呼吸器装着日数/ICU 在室日数」である<sup>3)</sup>。院内感染の定義は「ICU 入室 2 日目以降の感染」である<sup>3,7)</sup>。院内感染率は分母の設定が異なる以下の 5 種類を算出した。なお, アメリカの NNIS が提唱している感染率は 2.(1)と 3.(1)に相当する。

1. ICU 入室数あたりの感染率  
全感染者/ICU 入室数(ICU 収容患者数)
2. ICU 在室日数あたりの感染率
  - (1) 全在室日数あたりの感染率  
全感染者/全 ICU 在室日数
  - (2) 感染前在室日数あたりの感染率  
全感染者/感染日以前の ICU 在室日数

3. 人工呼吸器装着日数あたりの感染率

- (1) 全装着日数あたりの感染率  
人工呼吸器装着日の翌日以降に感染した者/ICU 在室中の全人工呼吸器装着日数
- (2) 感染前装着日数あたりの感染率  
人工呼吸器装着日の翌日以降に感染した者/ICU 在室中の感染日以前の人工呼吸器装着日数

さらに, ICU 入室数あたりの感染率と感染前在室日数あたりの感染率について, 間接法を用いて, 全施設 10314 名を基準にした 18 施設の APACHE II スコアを調整した標準化感染比をもとめた。

統計学的解析は Statistical Analysis System (SAS Version 8.2)を用いた。全てのデータの匿名化をはかり, 機密保持につとめ, 個人および施設のプライバシーの保護を配慮した<sup>8,9)</sup>。

結 果

表 1 に各施設の患者の属性を示した。年齢は平均 62.1 歳, APACHE II スコアは平均 12.5, ICU 在室日数は平均 4.9 日であるが, いずれに関しても施設間の有意差を認めた(一元配置分散分析  $p < 0.0001$ )。

肺炎の院内感染は 10314 名の 3.6%にあたる 375 名にみられ, そのうち, 336 名(90%)が人工呼吸器装着日の翌日以降に感染した。表 2 に各施設の ICU 入室数, ICU 在室日数, 人工呼吸器装着日数を示した。これらの数値を分母にして, 各施設の肺炎の院内感染率を算出した。

表 1 患者の属性

施設	N	年 齢	APACHE IIスコア	ICU 在室日数
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差
全体	10314	62.1±15.9	12.5±7.5	4.9±4.9
a	528	67.1±13.9	10.7±7.2	3.5±2.8
b	253	62.8±14.6	15.6±7.4	5.6±4.9
c	1821	64.9±15.8	11.3±6.7	4.8±5.1
d	260	60.0±18.4	8.5±7.2	6.2±6.4
e	483	59.8±14.5	14.1±8.0	5.1±4.4
f	682	66.4±12.6	7.9±4.9	4.3±3.9
g	389	60.8±15.7	11.8±6.5	6.3±5.6
h	1232	61.3±14.4	15.0±4.9	3.0±2.9
i	555	65.5±13.3	11.9±6.5	3.7±2.8
j	751	56.3±19.9	14.3±9.1	5.8±5.6
k	433	59.0±15.3	15.2±7.2	5.5±5.2
l	415	54.9±20.1	12.6±9.0	8.1±7.4
m	470	59.8±15.6	17.3±7.9	5.3±4.3
n	486	65.0±13.3	10.0±6.2	6.0±6.0
o	580	60.6±16.8	10.8±7.5	4.5±5.1
p	135	52.9±17.6	9.9±5.2	3.6±3.3
q	463	65.3±12.8	18.0±8.0	6.3±5.6
r	378	61.4±15.7	8.2±5.3	6.0±4.7

ICU 入室数あたりの感染率は 100 入室あたり 3.6, ICU 在室日数あたりの感染率は感染後の日数を含めた場合(全在室日数あたり)で 1000 在室日あたり 7.4, 感染前の日数に限定した場合(感染前在室日数あたり)で 1000 在室日あたり 7.8 であった。全在室日数あたりの

感染率の 95%信頼区間は 6.1~9.6 であり, 感染前在室日数あたりの感染率をまたぎ, 有意差を認めなかった。図 1 に 18 施設の ICU 入室数あたりの感染率と ICU 在室日数あたりの感染率をプロットした。施設別にみても, 全在室日数あたりの感染率の 95%信頼区間は感染前在室日数あたりの感染率をまたぎ, 有意差を認めなかった。ただ, 感染率の高い施設で両者の開きが大きかった。ICU 入室数あたりの感染率と ICU 在室日数あたりの感染率(感染前在室日数あたりの感染率および全在室

表 2 ICU 入室数, ICU 在室日数, 人工呼吸器装着日数

施設	ICU 入室数	ICU 在室日数		人工呼吸器装着日数		人工呼吸器装着率
		全体	感染前	全体	感染前	
全体	10314	50845	47776	23861	21561	46.9%
a	528	1838	1820	879	873	47.8%
b	253	1417	1378	747	707	52.7%
c	1821	8713	8617	2292	2220	26.3%
d	260	1614	1525	1100	1012	68.2%
e	483	2437	2336	1007	963	41.3%
f	682	2954	2849	881	812	29.8%
g	389	2439	2293	1443	1330	59.2%
h	1232	3651	3510	1880	1766	51.5%
i	555	2030	1970	637	587	31.4%
j	751	4316	4055	2729	2495	63.2%
k	433	2363	2214	1360	1219	57.6%
l	415	3374	3033	1353	1171	40.1%
m	470	2467	2292	1323	1206	53.6%
n	486	2913	2483	2046	1669	70.2%
o	580	2634	2338	1126	919	42.7%
p	135	492	475	165	153	33.5%
q	463	2936	2648	1788	1553	60.9%
r	378	2257	1940	1105	906	49.0%

人工呼吸器装着率 = 全人工呼吸器装着日数 / 全 ICU 在室日数

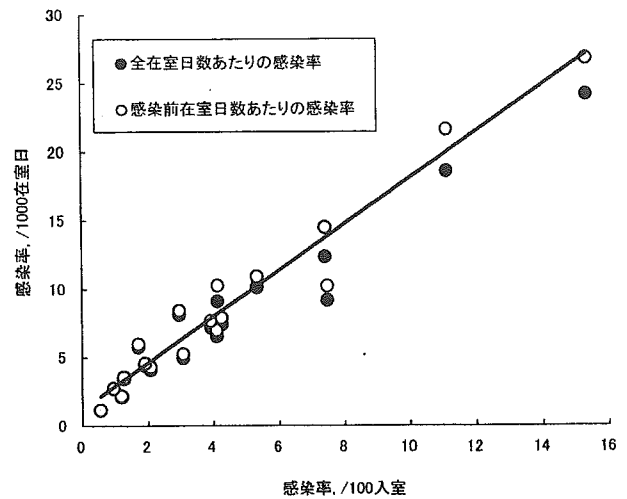


図 1 ICU 入室数あたりの感染率と ICU 在室日数あたりの感染率の関係(18施設)  
直線は ICU 入室数あたりの感染率と感染前在室日数あたりの感染率の回帰直線を表わす。

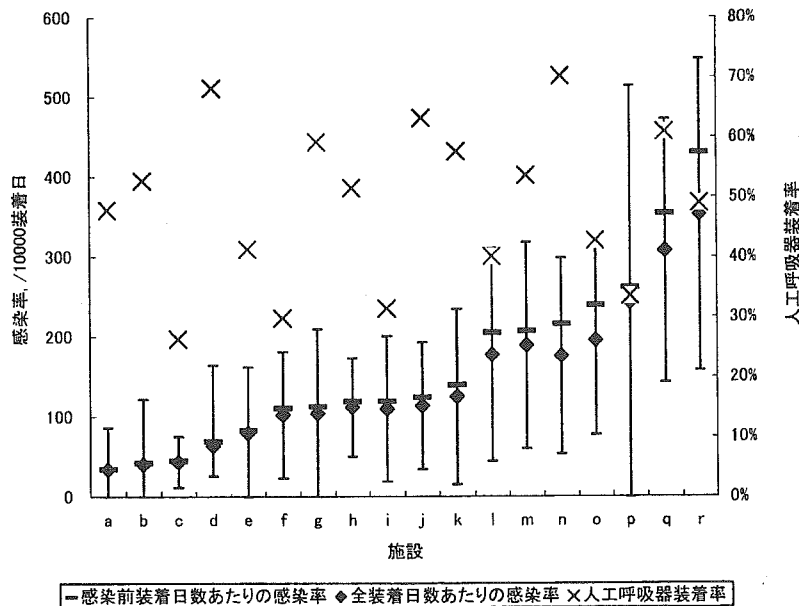


図 2 人工呼吸器装着日数あたりの感染率と人工呼吸器装着率  
人工呼吸器装着率 = 全人工呼吸器装着日数 / 全 ICU 在室日数  
上下のバーは感染前装着日数あたりの感染率を基準にした全装着日数あたりの感染率の 95%信頼区間を表わす。