

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

院内感染の発症リスクの評価
と
効果的な対策システムの開発に関する研究
(H15 - 新興 - 11)

平成 15 年度～17 年度 総合研究報告書

主任研究者 倉辻 忠俊
平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告

「院内感染の発症リスクの評価と効果的な対策システムの開発に関する研究」 倉辻 忠俊	3
(資料1) 院内感染防止手順の改訂 国立国際医療センター 山西文子、黒田恵美、鈴木美和、他	23
(資料2) 院内感染対策とクリティカルパス 熊本医療センター 芳賀克夫、宮崎久義	29
(資料3) 院内感染防止教育研修 国立国際医療センター 山西文子、堀井久美、吉田メイ子、他	45
(資料4) 介護老人保健施設における感染対策上の課題 国立長寿医療センター 日比裕子、八木哲也、鈴木美緒子	53
(資料5) 院内感染勉強会の試みと問題 岩国医療センター 守分正、松岡利恵	61
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
III. 研究成果の刊行物・別刷	77

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(総合) 研究報告書

院内感染発症のリスク評価及び効果的な対策に関する研究

(主任) 研究者 倉辻 忠俊 国立成育医療センター研究所長

研究要旨

目的：効果的、効率的に院内感染を防止し、患者に安全な質の高い医療を提供するために、現場で直ぐに利用できる「院内感染防止手順」を開発することを目的とした。

方法：ナショナルセンター3、国立病院機構の急性期型および療養型病院11の合計14施設を対象とした。協力施設における院内感染事例収集・解析とその起因菌の分子疫学から院内感染発症のハイリスクポイント（時期、場所、職種、医療行為等）を同定し、また学術論文のキーワード検索とその内容検討、ピアレビューからエビデンスを集積した。

結果：1. MRSAは、分子解析の結果、大部分のクローンは一過性に出現するがまもなく消滅し、医療施設に定着して院内感染を起こすクローンはA1やA9株の少数である。

2. 療養型病院や重症身障者施設では多剤耐性のMRSAが検出され、また未熟児室での消毒剤耐性遺伝子 *qacA*、結核病棟のリファンピシン耐性遺伝子 *rpoB* 変異、開発途上国のトリメトプリム耐性遺伝子 *dfpB* など、特定な環境におけるMRSAの特異な耐性菌には特別の注意が必要である。

3. 脳外科病棟での高度多剤耐性緑膿菌に対するゾーニングと手洗い・接触感染予防策、長期療養型あるいは精神病棟でのバンコマイシン耐性腸球菌に対する早期スクリーニングと接触感染予防策、SARS、インフルエンザの早期認識とマスク・飛沫感染予防策、結核病棟での抗酸菌の多剤耐性に対する陰圧室の使用、等の感染予防策実施が感染拡散を防止する。

4. 欧米で増加し問題視されている *Clostridium difficile* は、本邦でも抗菌薬使用状況から嚴重な注意が必要である。対処できるよう、*toxinB*の簡易検査法を開発した。

5. これらの事例解析と論文ピアレビューによるエビデンスを基に、チェックリスト、フローチャートを多用した「院内感染防止手順—すぐ実践できる」を刊行すると共に、国立国際医療センターホームページ上に掲載し、更にその画面から直接質問し、回答できるようにした。

6. クリティカルパスを導入すると更に効果が確実で、費用対効果にも大きく寄与する。

7. 院内感染に関する教育・研修は派遣職員を含む全職種・全職員に対し必要で、ハイリスク時期の前にそれぞれ必要な項目について実施することが効果的である。

結論：院内感染の効果的防止は、ハイリスクポイントに基づくメリハリのある対策と、エビデンスに基づいた対策を、誰でも現場で判断し、行動の選択がとれるチェックリストやフローチャートを多用した「手順」を利用することが、効果的且つ効率的である。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名	研究協力者
切替 照雄 国立国際医療センター研究所 感染症制御研究部・部長	山西文子、江口八千代、朝妻秀子、小野瀬友子、黒田恵美、佐々口博子、鈴木美和、中村正美、堀井久美、吉田メイ子、川名昭彦、照屋勝治、枝元良広、国方徹也、木村哲 (国立国際医療センター)
荒川 宜親 国立感染症研究所細菌第二部・部長	
宮崎 久義 国立病院機構熊本医療センター・病院長	河野文夫、辻 里美 (国立病院機構熊本医療センター)
人見 重美 筑波大学医学部臨床医学系感染症科・助教授	斉藤理恵子、菅原美絵、島田知子、伊藤裕司、中村知夫、立澤宰 (国立成育医療センター)

大田壽城、鈴木奈緒子、八木哲也、日比裕子
(国立長寿医療センター)
飛世克之、網島 優、掛水智子、品川雅明
(国立病院機構札幌南病院)
櫻井芳明、菊池喜博、菊池ひで子
(国立病院機構仙台医療センター)
進藤政臣、森 哲夫、竹下昌利、橋本浩子
(国立病院機構長野病院)
木田 寛、吉尾伸之、西原寿代
(国立病院機構金沢医療センター)
山崎 晋、山口禎夫、三沢美知代
(国立病院機構栃木病院)
廣島和夫、白阪琢磨、柏崎正樹、西村美樹
(国立病院大阪医療センター)
中川義信、岩井朝幸、入江和子
(国立病院機構香川小児病院)
齋藤大治、守分 正、小林裕子
(国立病院機構岩国医療センター)
古賀満明、山浦幸子、村田淳子
(国立病院機構嬉野医療センター)
林 眞夫、富永 薫
(国立病院機構東佐賀病院)
加藤はる、柴田尚宏、山根一和、鈴木里和
(国立感染症研究所細菌第二部)
小松崎真、加来浩器、吉田英樹、上野正浩、
上野久美、登坂直規、太田正樹、鈴木葉子、
小林幹子、森山和郎、松館宏樹、三村敬司、
山口亮 (FETP)
森兼啓太、中島一敏、砂川富正、大山卓昭
(国立感染症情報センター)

A. 研究目的

院内感染は、その患者自身に対して本来の疾患治療の効果を遅らせ、心身に余計な負担をかけるばかりでなく、社会生活も障害される。従って社会全体にも経済的に大きな負担を強いることになっている。

院内感染防止のために、関連学会などから種々の指針やマニュアルが出されているが、一般的、総論的なものが殆どで、具体性

に乏しいことから医療の現場で直ぐには利用しにくく、あまり効果が上がっていない。

本研究は、医療・介護施設において、院内感染を効果的かつ効率的に防止するために、事例収集とその分析から、院内感染発症のリスク評価を行い、事例解析と学術論文のメタアナリシスによるエビデンスに基づいた院内感染防止方法を、医療の現場で、誰でもが、適切に判断し、行動を選択できるような、具体的な「院内感染防止手順」を開発し、もって国民に安全で質の高い医療を提供し、社会経済にも効果をもたらすことを目的とした。

B. 研究方法

研究班を、院内感染の発症事例を収集し、解析の上、エビデンスを創出するグループと、「院内感染防止手順」を作成、教育・研修を開発する、2つのグループに分けた。

1. 対象：

分担研究者の属する施設および研究協力の北海道から九州まで11の急性期型並びに療養型の国立病院機構施設、および一般（国際医療センター）、母性小児（成育医療センター）、高齢者（長寿医療センター）を対象にした総合的診療を行っている3つのナショナルセンター、合計14医療施設を対象にした。

2. 方法：

1) エビデンスの創出

(1) 学術論文：PubMedのデータベースから、[hospital infection], [surgical site infection], [MRSA]をはじめとする院内感染・病院感染関連キーワードを入力し、さらに必要項目をandなどで絞込み、[randomized control study], [case control study], [cohort study], [case report]などに分類してピアレビューを行い、エビデンスの各付けを行った。
(2) 院内感染事例収集・解析：協力医療施設における院内感染事例を収集し、臨床疫学手法を用いて院内感染発症のリスク解析を行った。

(3) 感染伝播解析：患者家族、同室者、職員から検査の必要、利益、不利益を十分に説明して承諾を得て、検査試料を採取し、微生物培養、生化学的検査、毒素産生検査、薬剤体制検査、Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE)、さらに一部では消毒剤体制遺伝子等に関するゲノム解析を実施し、科学的エビデンスを集めた。

(4) 効果の評価：エビデンスからクリティカルパスを検討・作成、施設全体でその実施訓練を行った上で導入し、院内感染発症の上の効果、医療経済上の効果を測定した。

2) 院内感染防止手順・教育研修

(1) 院内感染防止手順：先行研究で刊行した「院内感染防止手順—すぐに実践できる」を研究協力施設に配布し、実際に使用した上で、問題点を列挙、分類・整理し、エビデンスを照合しながら手順を改定した。特にチェックリストやフローチャートは、複数の担当施設で何回も試作し検討を加えて、実施可能なものとした。また、米国CDCや、英国HPAなどのポスターなども参考に、表現・色彩など分かりやすいものを作成、表示場所も適切な場所を検討した。

(2) 教育・研修：事例解析から、院内感染発症の時期、季節、場所、医療・介助行為などのハイリスクポイントを評価し、教育研修が必要な対象、時期、項目、方法を検討した。

(倫理面への配慮)

事例収集・解析には、臨床研究倫理指針、疫学研究倫理指針を遵守し、また患者名はもちろん、患者個人につながる項目、施設名等を削除し、個人情報保護法も遵守した。

C. 研究結果 (文章中の右肩数字は、成果論文発表の番号を示す)

1. 事例解析

1) メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA)

対象協力施設で、3年間にわたり入院患者から分離されたMRSAの性情と遺伝学的特徴

をPFGEなどの分子疫学的方法でモニターし、先行研究の3年間の記録と比較検討した。これまでに1,100種以上の泳動パターンが見出されたが、継続的な観察から、特定のMRSA株が医療施設に継続的に検出していることが分かった。他の多くの株は一過性に現れては消えてゆき、施設には定着しないことを捉えることができた。図1に示すごとく過去数年間において、A1を含む4種類のパターンが毎年必ず出現しており、これらの院内定着が明らかになっていたが、2006年と合せて6年間出現し続けていたのはA1およびA9のわずか2パターンとなった^{20,21,27}。

生化学的性状は、エンテロトキシンC型産生株及びTSST-1産生株は年々減少傾向にある。また一方、長期間入院している患者のいる施設・病棟では、Erythromycin, Tetracyclines, Aminoglycosideなど多剤耐性遺伝子をもつMRSAも分離されている^{23,25}。

さらに図2の如く*qacA*, *qacB*, *qacC*のような消毒剤耐性遺伝子が挿入されたMRSAの分離が増加しつつあり¹⁶、将来は消毒方法の再検討も必要になってくる。

他方、結核病棟のrifampicin使用の患者から分離されたMRSAは、88-90%がrifampicin耐性で、その全てに*rpoB* nucleotideに変異を見出した。この変異は結核病棟以外の病棟から分離されたMRSAには見られなかった¹。

また、開発途上国を始め感染症の治療第一選択薬がTrimethoprim (TMP)となっている国・地域では、院内感染症例から分離されたMRSAにはTMP耐性遺伝子*dhfrB*が見られ⁴、この遺伝子は、世界的に共通であった。

2) 院内感染事例の解析

(1) NICUにおけるMRSA感染多発事例

未熟児・新生児は出生後に皮膚、消化管、上気道等に常在細菌叢が形成されるが、その過程に異常細菌が入り込むと、それが細菌叢の一部となってしまう。NICU (Neonatal Intensive Care Unit) 区域がMRSAで汚染されると、すぐに新生児に付着し、常在細菌化

することがある。健常新生児では感染症に至ることは稀であるが、未熟児の場合は重篤なMRSA感染症となることがある。ある施設のNICUで7ヶ月間にわたりMRSA感染症が多発したため、調査の上、直ちに対策を講じた。PFGE type A:SCC*mec* type II:coagulase type II:*tst, sec* 遺伝子保有株の感染伝播が明らかとなり、その拡散に消毒剤耐性遺伝子*qacA*が関与していた。手洗い、接触予防策の徹底と、ヒビテン等が無効であることから消毒剤を代え、アウトブレイクは終息した。

(2) 重症心身障害施設¹⁷

重症心身障害児の長期療養施設では、急性型病院とは異なった注意が必要である。院内感染の起原菌は、通常の施設でも見られるMRSAの他、*serratia*菌、緑膿菌の持続的施設内感染を認めた。特に水場の管理が重要となる。

(3) 脳外科病棟での高度多剤耐性緑膿菌感染多発事例⁵

脳外科手術を受けた患者の病棟では、尿道留置カテーテルと関連した表1に示すような高度多剤耐性緑膿菌が1クローンによる多発事例が発症した。本菌は図3のようにインテグロンと呼ばれる特定領域に、メタロβラクタマーゼやアミノグリコシド・アデニル化修飾素に加えて、新しいタイプのアミノグリコシド・アセチル化修飾酵素遺伝子を持っていることが明らかとなった。感染症学調査では蓄尿、尿量測定室が感染源で、ゾーン・コントロールと厳重な手洗い、接触感染予防策の徹底で制御できた。

(4) 医療従事者—患者感伝播

一般病棟で、セレウス菌による院内感染を認めた。PFGE解析の結果、病棟内での医療従事者と患者の間で菌株伝播が示唆された。手洗い、接触感染予防策の徹底で解決した。

(5) バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)

2002年から2005年までの期間中に集団発生5事例の施設特性は、長期療養型病床併設の急性期病院が2件、長期療養型施設1件、精神病床1件（患者の多くは認知症を伴う70歳

台後半から80歳台の高齢者）、急性期病院1件であった。また施設規模は200床前後の中規模病院が3件であった。VREを検出の契機はほとんどの事例において通常の診療で提出された尿培養などから偶発的にVREを検出したもので、監視培養などにより積極的なVREを狙った監視培養によるものは無かった。

全事例において、1例目のVRE分離症例確認後、全入院患者を対象とした保菌者スクリーニングが実施された。その結果、最初にVREが分離された症例と同一病棟内の複数の病室に入院していた患者において保菌者が複数確認された。また保菌者の同室者は全員陰性であったが、病棟内の他病室に保菌者を確認した事例もあった。VREが分離された患者は、ほとんどが保菌症例でVREに対する抗菌治療を必要とする症例はなかった。また抗菌薬の使用がVRE保菌のリスクファクターとしてあげられた。

標準予防策の遵守および保菌者に対する接触感染対策の実施でほとんどの集団発生はすみやかに収束したが、スクリーニングによる保菌者把握に不備があった場合には集団発生の収束に困難を呈していた。

(6) クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)

4件の国内発生事例が報告された。これらの施設は150床以上800床程度の総合病院での発生事例であった。患者数としては数人から数十人程度である。患者から分離された菌69株をPCR ribotypingによりタイピングしたところ、11タイプに分けられ、69株中50株が同一のタイプ type *smz*であった。このタイプは検討した4病院すべてにおいて優勢であった。同69株において*slpA* sequence typing (*slpA* ST)を行ったところ、15タイプが認められた。PCR ribotypingは比較的施行が簡便であるため、それぞれの病院に迅速に報告が可能であった。*slpA* STは、PCR ribotypingよりさらにサブタイピングが可能であり、さらに、バンドパターンの比較解析によるタイピングと異なり、研究室間で菌株の交換を行うことなくタイプ

ング結果の比較が可能である点が利点と考えられた。院内伝播の主たる要因として、抗菌薬を投与され、腸内において本菌が異常増殖(菌交替症)した患者の排便介助やオムツの交換時に介護者、看護者の手指が汚染され、患者間に *C. difficile* を拡散させた可能性が示唆された。また、*C. difficile*による下痢症状が発生した場合、介護者、看護者などの手指、着衣の汚染や病院環境の汚染が発生し、それを介して医療施設内での *C. difficile*の伝播・拡散が起きた可能性も考えられた。

*C. difficile*の施設内伝播を低減させる対策として、表2に示すごとく、保菌者の早期検出と手袋の着用などの有効な接触感染予防策の実施とともに、日常的な、病室病棟の衛生管理と消毒などが有効とされている。

(7) SARS院内感染と重症化因子^{8-10,12-13}

2003年の新興感染症の一つであるSARSは、院内感染、施設内感染により急速に世界に広がった。感染症学数理モデル適用により飛沫感染を確認し、情報の早期開示と知識の普及・徹底、マスクの完全着用・飛沫感染予防策の徹底が感染拡大阻止に極めて有効であったことを示した。またさらに重症化の因子を遺伝学的に検索し、インターフェロン誘導関連遺伝子 2',5'-oligoadenylate synthetase-1 (OAS-1), myxovirus resistance-A (MxA)に関連を見いだした。

(8) インフルエンザ¹¹

季節性のあるインフルエンザは、時に大流行する。流行時期に合わせてターゲットサーベイランスを行うと、異常発生から院内感染を早期に知ることができ、対策が可能となる。図4のように、2年間11月から翌年の3月にかけて急性呼吸器症状サーベイランスを実施し、また予防接種キャンペーン、職場内教育研修を併せ実施し、その有効性を確認した。

(9) 結核¹⁵

抗結核薬を長期に服用している結核患者から分離される結核菌は種々の抗結核薬の多剤耐性を獲得しやすい。患者からの分離菌では、INH, RFP, EMB, PZA, SM, KM, LVFX等に

耐性を示した。空気感染であるので、陰圧室での個別管理が必要である。

2. 薬剤耐性菌

1) 論文の検索による院内感染起因菌

PubMed(NCBI)のデータベースの検索機能を用いて、[菌種名]と[nosocomial infection]などと共に、耐性遺伝子、部位、などの複数のキーワードを組み合わせて菌種毎に感染症に関する学術論文を積算し、また内容を検討した。グラム陽性菌では、院内感染症と関連して報告された件数は *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*の順であり、グラム陰性桿菌では *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*の順であった。しかし致死的な感染症の割合は *Pseudomonas*が最も多く、ついで *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Serratia*の順であった。多剤耐性菌として報告されたものは *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*が多く、特に *Klebsiella*や *Escherichia*では基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌に関連する報告が多い。

院内感染と関連して報告される用語は、「多剤耐性」、「肺炎」、「尿路感染」が多く、多剤耐性菌としては *Staphylococcus*, *Acinetobacter*の件数が高かった。*Staphylococcus*の多剤耐性は1989年以降急増している。

海外では、緑膿菌による致死的な感染症例がブドウ球菌例を上回っていることは、注意を要する。

近年、欧米で増加しつつあり問題視されている *Clostridium difficile*については、さらに詳しく検索して検討と考察を加えた。検索の結果、図1に示すごとく、*C. difficile*は、1980年代に入り、腸炎[*colitis*]に関する論文が多数発表されるようになり、1995年以降の報告は更に年々増加している。一方、院内感染症[nosocomial infection]と関連して報告された論文数は、1980年以降、着実に増加傾向にあり、2000年以降は、年間平均で30本程度の論文が報告されている。

また、*C. difficile*と院内感染[nosocomial infection]又は病院感染[hospital infection]とをかけ合わせて検索した場合、これまでに各々450件以上の論文が発表されている。また、院内伝播[nosocomial transmission]や院内アウトブレイク[nosocomial outbreak]との掛け合わせでも、各々64件と46件の論文が発表されている。感染症との関連では、腸炎[enteric infections]が102件と最も多いが、腸管外感染症としては、敗血症[sepsis or septicemia]が86件、呼吸器感染症[respiratory infection]が49件、膿瘍[abscess]が34件、尿路感染症[urinary tract infection]が33件、創感染[wound infection]が23件、腹膜炎[peritonitis]が18件、手術部位感染症[surgical site infection]が8件などの順となっている。

病棟別では集中治療室[intensive care unit]が51件と最も多く、外科病棟[surgical ward]が15件、内科[internal medicine]が13件、癌病棟[oncology ward]が7件、などとなっており、小児科病棟[pediatric ward]や血液疾患病棟[hematology ward]は、各々4件と3件であった。その他としては、新生児感染症[neonatal infection]で57件、療養施設[nursing home]との関連で31件の報告が見られた。

2) Loop-mediated isothermal amplification

(LAMP)法による*C. difficile* toxin B遺伝子(*tcdB*)検出法の確立⁶

日本では、嫌気性培養や毒素検出(toxin B)の困難さから、*C. difficile*は院内感染起因菌としてあまり注目されていなかった。そこで、一定温度でDNAの増幅が可能で、DNA増幅結果も目視で判定可能なLAMP法を開発した。

検討したすべてのtoxin A陽性toxin B陽性およびtoxin A陰性toxin B陽性株においてLAMP法により*tcdB*が検出された。Toxin A陰性toxin B陰性株においては陰性であった。検討した糞便検体では、74検体中39検体においてtoxin A陽性toxin B陽性あるいはtoxin A陰性toxin B陽性*C. difficile*が分離培養され、そのうち38検体において糞便検体から抽出したDNAにおいてLAMPにより*tcdB*が検出された。分離培養陰性で

LAMP陽性であった検体が10検体認められた⁶。

3. 院内感染防止手順・教育研修

1) 「院内感染防止手順」の改訂(資料1)

先行研究で刊行した「院内感染防止手順」を14協力医療施設に配布し、実際に使用し、使いにくい点、或いは現場の制約があったり、条件が著しく異なる場合などをあげ、増刷の際に修正を行い、第2刷を発刊した。また14協力施設で新たに事例を収集し、解析を行い、またその分子疫学解析によるハイリスクポイント(時期、場所、医療行為、職種など)を同定し、また論文のピアレビューも併せてエビデンスを集積した。これらから、更に新たな医療行為や条件を追加する必要が出てきた。各々課題の必要項目をリストアップし、複雑多岐にのぼる場合はチェックリスト形式とした。また、種々の条件が加わったり、その条件により手順を選択しなければならない場合はフローチャート形式を取り入れた。また、多くのポスターを作成、張る場所・位置、張る時期・期間などは、ハイリスクポイントに基づいた。これらをまとめて「改訂第2版」を発刊した。全課題をCD-ROMに収め、購入者が自由にCDから必要課題を取り出し、その施設に応じて改変可能にした。また、国立国際医療センターのホームページのトピックス欄「院内感染」を設け、そこに掲載した。疑問があった場合、質問欄をクリックすると、そこからこちらに質問が届き、回答をそのまま返送できるシステムにした。

2) クリティカルパス(資料2)

院内感染を効果的、効率的に防止するためにクリティカルパスに院内感染防止策を盛り込んだ。エビデンスから手順を決め、関連職員全員が理解し、実施できるよう研修を行った。職員医療の質の向上に貢献することがわかった。例えば、従前に行われていた剃毛を除毛にするだけで創感染の発生を減少させ得る。血液悪性腫瘍の幹細胞移植併用化学療法において輸液回路としては開放式もしくは閉鎖式のいずれかを用いて、また、フィルター

を使用した場合と使用しない場合の血流感染を検討したところ、回路は閉鎖式の使用が、フィルターは使用しない方が良いとの結果を得た。

3) 教育・研修 (資料3)

ハイリスクポイントの同定から、常勤職員ばかりでなく、非常勤、派遣職員、非医療職員等、全職員に院内感染防止の教育研修を行うことが望ましいことが明らかとなった。新人教育の例の時期、課題、方法を、表3に示す。

D. 考察

国民に安全な医療を提供することは、医療機関の責務である。どんなに高度な、また先進的な医療を実施しても、院内感染を発症したら、本来の治療の効果を下げるばかりでなく、場合によっては患者が死に至ることもある。院内感染は、患者にとって身体的、精神的、更に社会的に大きな負担をかけ、QOLは悪くなる。さらに、国全体にとって、経済にマイナス効果をもたらす。

本研究において改訂発刊した「院内感染防止手順」は、従来のガイドラインやマニュアルとは異なり、現場の事例からエビデンスを創出し、チェックリストやフローチャートを多用し、誰でもその場で判断をし、行動を選択できる上で、非常に効果的である。さらに、ハイリスクポイントから、派遣職員を含む全職員、患者・家族に対する院内感染教育研修の必要性を明らかにし、カリキュラムを提示したことは大きな意義がある。

創出したエビデンスとして、14協力施設での事例解析、分子疫学分析の結果、医療・介護施設では、同じA1クローンが定着して多くの施設の院内感染の起因菌となっているが、それも多くの施設でその分離数が減少しつつあることが分かった。しかし、長期入院患者のいる療養型施設では、Erythromycin, Tetracyclines, aminoglycosideなど多剤耐性MRSA、結核病棟でのrifampicin耐性、開発途上国でのTrimethoprim耐性など、特殊な

環境では、それぞれ特異な薬剤耐性MRSAが起因菌となり、特別な注意が必要である。

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は現在米国においてすでに蔓延しており、その患者予後や院内感染対策に与える影響は大きい。一方、わが国におけるVREの分離率やVRE感染症の発生率は漸増しているものの1990年代初頭の米国で見られたような急激な増加は認められない。しかし今後VREが蔓延する可能性は否めないため、必要な院内感染対策を検討した。わが国の医療機関VREが分離された場合、病院内での伝播対策として、スクリーニングによる速やかな保菌者の把握が最も重要と思われる。スクリーニング検査の対象者は最初にVREが分離された患者と同じ病棟に入院している患者全員が望ましい。

*C. difficile*は、1970年代の後半頃から、抗菌薬関連下痢症、偽膜性大腸炎の起因菌として認識され、臨床現場で関心が高まって来た菌である。*C. difficile*は、グラム陽性の偏性嫌気性桿菌であり、しかも芽胞を産生する為、乾燥に強く、さらに、一般的な消毒薬や煮沸滅菌に抵抗するという性質を示す。そのため、一旦、医療施設内で広がると院内感染対策上、厄介な菌である。欧米では、1980年代より、本菌に対する警戒が急速に高まり、院内感染症の原因と成る主たる菌種の一つと位置付けられ、監視と対策の対象になっている。本菌は通常、腸管内で多量に増殖し、便と共に排泄されるため、便の処理や臀部、陰部の清拭などの際に、患者本人のみならず、介助者、介護者の手指や着衣が汚染され、また、患者周囲のベッド柵、ドアノブ、手すりなどの汚染が発生し、施設内伝播の主要な原因となりうるとされている。特記すべき点は、*C. difficile*は、芽胞を形成するため、一般的な消毒薬、殺菌剤、煮沸消毒などに抵抗し、その点において、MRSAやVREなどより院内感染対策上は手強い菌と考えるべきである。つまり、一旦本菌による病院環境の汚染が拡大した場合、MRSAやVREなどの耐性菌より、院内環境の除洗や除菌が困難となるため、特に重症者を収容治療する病棟などでは、本菌の保

菌者の増加や、本菌による施設内汚染を回避する為の日常的な監視と対策が重要と考えられる。

しかし、*C. difficile*の分離には、嫌気培養が必要であり、また毒素の検出には、免疫学的なキットや細胞培養が必要であり、一般の病院の細菌検査室において日常的な検査の中で取り扱い難しく、その点が、本菌が国内では未だ十分に認識されていない理由の一つと考えられる。その改善策として、toxinBの簡易検出法を開発し発表した意義は大きい。

E. 結論

1. 院内感染の効果的防止は、ハイリスクポイントに基づくメリハリのある対策と、エビデンスに基づいた対策を、誰でも現場で判断し、行動の選択がとれるチェックリストやフローチャートを多用した「手順」を利用することが、効果的且つ効率的である。また、国立国際医療センターホームページ上に掲載し、更にその画面から直接質問し、回答できるようにした。
2. 派遣職員を含む全職員（医療職員、非医療職員）、患者・家族に対する院内感染防止教育・研修は必要である。
3. MRSAは、分子解析の結果大部分のクローンは一過性に出現するがまもなく消滅し、医療施設に定着して院内感染を起こす問題となるのは、A1やA9など少数のクローンである。
4. 療養型病院や重症身障者施設では多剤耐性のMRSAが検出され、また未熟児室での消毒剤耐性遺伝子*qacA*、結核病棟のリファンピシン耐性遺伝子*rpoB*変異、開発途上国のトリメトプリム耐性遺伝子*dfiB*など、特殊な環境におけるMRSAの特異な耐性菌には特別の注意が必要である。
5. 脳外科病棟での高度多剤耐性緑膿菌に対するゾーニングと手洗い、接触感染予防策、長期療養型あるいは精神病棟のバンコマイシン耐性腸球菌に対する早期スクリーニングと接触感染予防策、SARS、インフルエンザの早期認識とマスク、飛沫感染予防策、結核病棟での抗酸菌の多剤耐性に対する陰圧室、等を指摘した。
6. 欧米で増加し問題視されている*C. difficile*を本邦でも院内感染の重要な起因菌の一つと

して注意喚起すると共に、toxinBの簡易検査法を開発した。

7. クリティカルパスを導入すると更に効果が確実で、費用対効果にも大きく寄与する。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

雑誌（本文中の右肩番号の原著）

1. Sekiguchi J, Fujino T, Araake M, Toyota E, Kudo K, Saruta K, Yoshikura H, Kuratsuji T, Kirikae T. Emergence of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in tuberculosis wards. *J Infect Chemother.* 12:47-50, 2006
2. Obata S, Zwolska Z, Toyota E, Kudo K, Nakamura A, Sawai T, Kuratsuji T, Kirikae T. Association of *rpoB* mutations with rifampicin resistance in *Mycobacterium avium*. *International J Antimicrobial Agents.* 27:32-39, 2006
3. Otsuka Y, Fujino T, Mori N, Sekiguchi J, Toyota E, Saruta K, Kikuchi Y, Sasaki Y, Ajisawa A, Otsuka Y, Nagai H, Takahara M, Saka H, Shirasaka T, Yamashita Y, Kiyosuke M, Koga H, Oka S, Kimura S, Mori T, Kuratsuji T, Kirikae T. Survey of human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive patients with mycobacterial infection in Japan. *J Infect.* 51:364-374, 2005
4. Sekiguchi J, Tharavichitkul P, Miyoshi-Akiyama T, Chupia V, Fujino T, Araake M, Irie A, Morita K, Kuratsuji T, Kirikae T. Cloning and characterization of a novel trimethoprim-resistant dihydrofolate reductase from a nosocomial isolate of *Staphylococcus aureus* CM.S2 (IMCJ1454). *Antimicrob Agents Chemother.* 49:3948-3951, 2005
5. Sekiguchi J, Asagi T, Miyoshi-Akiyama T, Fujino T, Kobayashi I, Morita K, Kikuchi Y, Kuratsuji T, Kirikae T.

- Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain that caused an outbreak in a neurosurgery ward and its *aac(6)-Iae* gene cassette encoding a novel aminoglycoside acetyltransferase. *Antimicrob Agents Chemoth.* 49: 3734-3742, 2005
6. Kato H, Yokoyama T, Kato H, Arakawa Y., Rapid and simple method for detecting the toxinB gene of *Clostridium difficile* in stool specimens by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol.* 43: 6108-6112, 2005
 7. Xiao W, Hsu YP, Ishizaka A, Kirikae T, Moss RB. Sputum cathelicidin, urokinase plasminogen activation system components and cytokines discriminate cystic fibrosis, COPD and asthma inflammation. *Chest* 128:2316-2326, 2005
 8. Nishimura H, Kuratsuji T, Quy T, Phi NC, Ban VV, Ha LD, Long HT, Yanai H, Keicho N, Kirikae T, Sasazuki T, Anderson RM. Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. *Am J Trp Med Hyg.* 73: 17-25, 2005
 9. Itoyama S, Keicho N, Hijikata M, Quy T, Phi NC, Long HT, Ha LeD, Ban VV, Matsushita I, Yanai H, Kirikae F, Kirikae T, Kuratsuji T, Sasazuki T. Identification of an alternative 5'-untranslated exon and new polymorphism of angiotensin-converting enzyme 2 gene: lack of association with SARS in the Vietnamese population. *Am J Med Genet.* 136: 52-57, 2005
 10. Hamano E, Hijikata M, Itoyama S, Quy T, Phi NC, Long TH, Ha LeD, Ban VV, Matsushita I, Yanai H, Kirikae F, Kirikae T, Kuratsuji T, Sasazuki T, Keicho N. Polymorphisms of interferon-inducible genes OAS-1 and MxA associated with SARS in the Vietnamese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 329:1234-1239, 2005
 11. Kawana A, Teruya K, Hama T, Kuroda E, Sekiguchi J, Kirikae T, Naka G, Kimura S, Kuratsuji T, Ohara H, Kudo K. Trial of surveillance of cases with acute respiratory symptoms at IMCJ hospital. *Jpn J Infect Dis.* 58:241-243, 2005
 12. Shichijo S, Keicho N, Long HT, Quy T, Phi NC, Ha LD, Ban VV, Itoyama S, Hu CJ, Komatsu N, Kirikae T, Kirikae F, Shirasawa S, Kaji M, Fukuda T, Sata, M, Kuratsuji T, Itoh K, Sasazuki T. Assessment of synthetic peptides of severe acute respiratory syndrome coronavirus recognized by long-lasting immunity. *Tissue Antigens.* 64: 600-607, 2004
 13. Itoyama S, Keicho N, Long HT, Quy T, Phi NC, Long TH, Ha LD, Ban VV, Hu CJ, Ohashi J, Hijikata M, Matsushita I, Kawana A, Yanai H, Kirikae T, Kuratsuji T, Sasazuki T. ACE1 polymorphism and progression of SARS. *Biochem Biophys Res Commun.* 323: 1124-1129, 2004
 14. Otsuka Y, Parniewski P, Zwolska Z, Kai M, Fujino T, Kirikae F, Toyota E, Kudo K, Kuratsuji T and Kirikae T. Characterization of a trinucleotide repeat sequence (CGG)₅ and its potential use in restriction fragment length polymorphism typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 42:3538-3548, 2004
 15. Toyota E, Sekiguchi J, Shimizu H, Fujino T, Otsuka Y, Yoshikura H, Kuratsuji T, Kirikae T, Kudo K. Further Acquisition of Drug-Resistance in Multidrug-Resistant Tuberculosis during Chemotherapy. *Jpn J Infect Dis.* 57:292-294, 2004
 16. Sekiguchi J, Hama T, Fujino T, Araake M, Irie A, Saruta K, Konosaki H, Nishimura H, Kawano A, Kudo K, Kondo T, Sasazuki T, Kuratsuji T, Yoshikura H, Kirikae T. Detection of

- the antiseptic and disinfectant-resistance genes *qacA*, *qacB*, and *qacC* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in a Tokyo hospital. *Jpn J Infect Dis.* 57: 288-291, 2004
17. Kirikae T, Tokunaga O, Inoue Y, Fujino T, Saruta K, Yoshikura H, Kuratsuji T, Miyanomae T. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in a long-term care facility for patients with severe motor and intellectual disabilities. *Jpn J Infect Dis.* 57:226-228, 2004
 18. Otsuka Y, Hanaki K, Zhao J, Ohtsuki R, Toyooka K, Yoshikura H, Kuratsuji T, Yamamoto K, Kirikae T. Detection of mycobacterium bovis bacillus calmette-guerin using quantum dot immun-conjugates. *Jpn J Infect Dis.* 57:183-184, 2004
 19. Asagi T, Kikuchi Y, Sakurai Y, Fujino T, Sekiguchi J, Saruta K, Kuratsuji T and Kirikae T. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Sendai hospital in 2003. *Jpn J Infect Dis.* 57:88-90, 2004
 20. Kawano F, Miyazaki H, Kawasaki T, Fujino T, Sekiguchi J, Saruta K, Kuratsuji T, and Kirikae T. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Kumamoto hospital in 2003. *Jpn J Infect Dis.* 57: 86-88, 2004
 21. Fujino T, Sekiguchi J, Kawana A, Konosaki H, Nishimura H, Saruta K, Kudo K, Kondo T, Yazaki Y, Kuratsuji T and Kirikae T. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Tokyo hospital in 2003. *Jpn J Infect Dis.* 57: 83-85, 2004
 22. Sekiguchi J, Fujino T, Kuroda E, Konosaki H, Nishimura H, Saruta K, Kawana A, Yamanishi F, Kudo K, Kondo T, Yazaki Y, Kuratsuji T, Kirikae T. Molecular epidemiology of *Serratia marcescens* in a hospital. *Jpn J Infect Dis.* 57:78-80, 2004
 23. Sekiguchi J, Fujino T, Konosaki H, Nishimura H, Kawana A, Kudo K, Kondo T, Yazaki Y, Kuratsuji T, Yoshikura H, Kirikae T. Prevalence of erythromycin-, tetracycline-, and aminoglycoside-resistance genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals in Tokyo and Kumamoto. *Jpn J Infect Dis.* 57:74-77, 2004
 24. Takai S, Tharavichitkul P, Takarn P, Khantawa B, Tamura M, Tsukamoto A, Takayama S, Yamatoda N, Kimura A, Sasaki Y, Kakuda T, Tsubaki S, Maneekarn N, Sirisanthana T, Kirikae T. Molecular epidemiology of *Rhodococcus equi* of intermediate virulence isolated from patients with and without AIDS in Chiang Mai. *J Infect Dis.* 188:1717-1723, 2003
 25. Sekiguchi J, Fujino T, Saruta K, Kawano F, Takami J, Miyazaki H, Kuratsuji T, Yoshikura H, Kirikae T. Spread of erythromycin-, tetracycline- and aminoglycoside-resistant genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates in a Kumamoto hospital. *Jpn J Infect Dis.* 56:133-137, 2003
 26. Takahara M, Yajima Y, Miyazaki S, Aiyoshi M, Fujino T, Otsuka Y, Sekiguchi J, Saruta K, Kuratsuji T, Kirikae T. Molecular epidemiology of intra-familial Tuberculosis transmission. *Jpn J Infect Dis.* 56: 132-133, 2003
 27. Kawano F, Miyazaki H, Takami J, Fujino T, Sekiguchi J, Saruta K, Kuratsuji T, Kirikae T. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Kumamoto Hospital in 2002. *Jpn J Infect Dis.* 56: 129-132, 2003
 28. 倉辻忠俊、切替照雄、SARSコロナウィルス、日本臨牀、63:343-345, 2005
 29. 倉辻忠俊、病院感染対策の基本：組織と

- しての対応を理解する、臨床医、31: 1409-1410, 2005
30. 関口純一郎、藤野智子、切替照雄、院内感染多発事例の分子疫学的解析、臨床検査、49:615-621, 2005
 31. 切替照雄、MRSA感染防止対策、医療、58:374-377, 2004
 32. 切替照雄、Q熱について、Medical Practice、20:718-720, 2003
 33. 切替照雄、感染予防にどう取り組むか、Therapeutic Research , 24:839-842, 2003

書籍

1. 倉辻忠俊、吉倉 廣、宮崎久義、切替照雄、大西文子編、改訂第2版：院内感染防止手順—すぐ実践できる、メヂカルフレンド社、東京、2006, p.1-220.
2. 切替照雄、病院感染対策関連法規；エビデンスに基づいたICTのための感染対策トレーニングブック、メディカ出版、大阪、2005, p.244-251.
3. 倉辻忠俊、切替照雄訳、小林寛伊監訳、医療施設における環境感染制御のためのCDCガイドライン、メディカ出版、大阪、2004, 1-154
4. 切替照雄、感染症法と感染症指定医療機関、ICDテキスト編集委員会編、ICDテキスト、メディカ出版、大阪、2004, 236-239
5. 切替照雄、病院感染関連統計、ICDテキスト編集委員会編、ICDテキスト、メディカ出版、大阪、2004, 240-241
6. 切替照雄、病院感染関連法規、通知診療報酬点数、ICDテキスト編集委員会編、ICDテキスト、メディカ出版、大阪、2004, 241-243
7. 吉倉廣、切替照雄、1類感染症の院内感染対策および感染症法に関わる届出等の概要、小林寛伊、吉倉 廣、荒川宣親編、エビデンスに基づいた感染制御 第1集—基礎編、メヂカルフレンド社、東京、2003,

110-143

8. 小林寛伊、吉倉 廣、荒川宣親、倉辻忠俊編、エビデンスに基づいた感染制御 第2集—実践編、メヂカルフレンド社、東京、2003, 1-126
 9. 吉倉廣、切替照雄、2～4類感染症の院内感染対策、小林寛伊、吉倉 廣、荒川宣親、倉辻忠俊編、エビデンスに基づいた感染制御 第2集—実践編、メヂカルフレンド社、東京、2003, 24-39
 10. 小林寛伊、吉倉 廣、荒川宣親、倉辻忠俊編、エビデンスに基づいた感染制御 第3集—展開編、メヂカルフレンド社、東京、2003, 1-116
 11. 倉辻忠俊、吉倉 廣、宮崎久義、切替照雄編、院内感染防止手順—すぐ実践できる、メヂカルフレンド社、東京、2003, 1-187
 12. 切替富美子、切替照雄、グラム陰生菌のエンドトキシン、林 恭三、池田 潔、太田光熙、廣川タンパク質化学第41巻 毒素タンパク質 II. 植物・微生物由来毒素タンパク質、廣川書店、東京、2003, 170-174.
2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

*C. difficile*の毒素Bを特異的に検出するLAMPプライマーに関する特許を出願中。

図表

表 1. 多発事例から分離された高度多剤耐性緑膿菌の抗菌薬 MIC (論文 5)

表 2. *Clostridium difficile* の院内感染対策 (荒川)

表 3. 院内感染防止のための教育研修計画 (堀井)

図 1. 院内感染の原因となる MRSA クローン (論文 21)

図 2. MRSA の消毒剤耐性遺伝子 (論文 16)

図 3. 高度多剤耐性緑膿菌の遺伝子変異 (論文 5)

図 4. 急性呼吸器症状サーベイランス (論文 11)

表 1. 多発事例から分離された高度多剤耐性緑膿菌の抗菌薬 MIC (論文 5 より)

Antibiotics	MIC (μ g/ml) for:	
	P. aeruginosa IMCJ2.S1	P. aeruginosa ATCC27853
Piperacillin	> 128	< 4
Piperacillin-tazobactam	64	4
Cefotaxime	> 128	8
Ceftazidime	> 128	< 1
Cefepime	> 64	2
Cefoxitin	> 64	> 64
Flomoxef	> 128	> 128
Moxalactam	> 128	16
Imipenem	128	4
Meropenem	128	1
Aztreonam	128	2
Amikacin	128	2
Arbekacin	2	< 0.5
Dibekacin	> 128	< 0.5
Gentamicin	16	< 1
Isepamicin	128	< 4
Kanamycin	> 128	> 128
Netilmicin	> 128	< 0.5
Sisomicin	> 128	< 0.5
Streptomycin	> 64	< 4
Tobramycin	64	< 0.5
Tetracycline	32	16
Sulfamethoxazole-trimethoprim	128	32
Levofloxacin	64	< 0.5
Ciprofloxacin	32	< 0.5
Polymyxin B	2	2
Silver sulfadiazine	64	64

表2. *Clostridium difficile* の院内感染対策(荒川)

文 献	内 容
Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, Peterson LR. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt <i>Clostridium difficile</i> nosocomial transmission. <i>Am J Med.</i> 1990 Feb;88(2):137-40.	<i>C. difficile</i> の伝播阻止には、ビニール手袋(使い捨て)が有効である。
Stirling B, Littlejohn P, Willbond ML. Nurses and the control of infectious disease. Understanding epidemiology and disease transmission is vital to nursing care. <i>Can Nurse.</i> 2004 Nov;100(9):16-20.	<i>C. difficile</i> の伝播阻止には、日常的な病院環境の衛生管理の維持とともに、ブリーチ(次亜塩素酸系の漂白剤)による消毒、および保菌者の個別管理が有効である。
Struelens MJ, Maas A, Nonhoff C, Deplano A, Rost F, Serruys E, Delmee M. Control of nosocomial transmission of <i>Clostridium difficile</i> based on sporadic case surveillance. <i>Am J Med.</i> 1991 Sep 16;91(3B):138S-144S.	積極的なサーベイランスにより発見された散発的な <i>C. difficile</i> 感染者に焦点を当てた初期治療と個別管理、環境の消毒により、 <i>C. difficile</i> の病院環境での伝播を阻止できる。
Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of <i>Clostridium difficile</i> . <i>Clin Infect Dis.</i> 2000 Oct;31(4):995-1000.	<i>C. difficile</i> が広がっている病棟では、緩衝化されていない 1: 10 hypochlorite(次亜塩素酸)溶液による消毒が有効である。
Barbut F, Petit JC. Epidemiology of <i>Clostridium difficile</i> -associated infections. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2001 Aug;7(8):405-10.	<i>C. difficile</i> の分離頻度を下げ、汚染を防ぐには、適正かつ早期の診断、下痢症状の患者における腸管感染防止策の実施、手指の洗浄、病院環境の毎日の消毒、抗菌薬の使用規制が有用である。
Samore MH. Epidemiology of nosocomial <i>Clostridium difficile</i> infection. <i>Compr Ther.</i> 1993;19(4):151-6.	<i>C. difficile</i> の伝播防止には、手洗いとグローブの着用が有用であり、無症状の保菌者には抗菌薬を投与してはいけない。

表3. 教育研修案 (新人教育計画)

教育時期	教育場所	教育内容	使用教材
H17年4月	集合教育 (新採用者オリエン テーション)	プレテスト スタンダードブリーチ 感染経路別予防策 防護用具の紹介・使用方法 感染管理組織について 環境整備の注意点 清潔不潔の区別 感染性リネンの取扱い 医療廃棄物の分別	パワーポイント 実演
4~5月	各病棟	手洗い 身だしなみ	院内感染防止手順 ポスター
5~6月	各病棟	針刺し防止	院内感染防止手順 ポスター
7月	各病棟	環境整備・医療廃棄物	ラウンド表 院内感染防止手順
9月	各病棟	スタンダードブリーチ 感染経路別予防策 ・空気感染予防策 ・飛沫感染予防策 ・接触感染予防策	院内感染防止手順
10~11月	(集合教育)	半年間の振り返り ～第一弾～ 飛沫・空気感染予防策強化月間 インフルエンザ予防対策	院内感染防止手順ポスター インフルエンザワクチン推進
H18年 1~2月	各病棟	～第二弾～ インフルエンザ対策	
3月	各病棟	ポストテスト 新人・2年目	

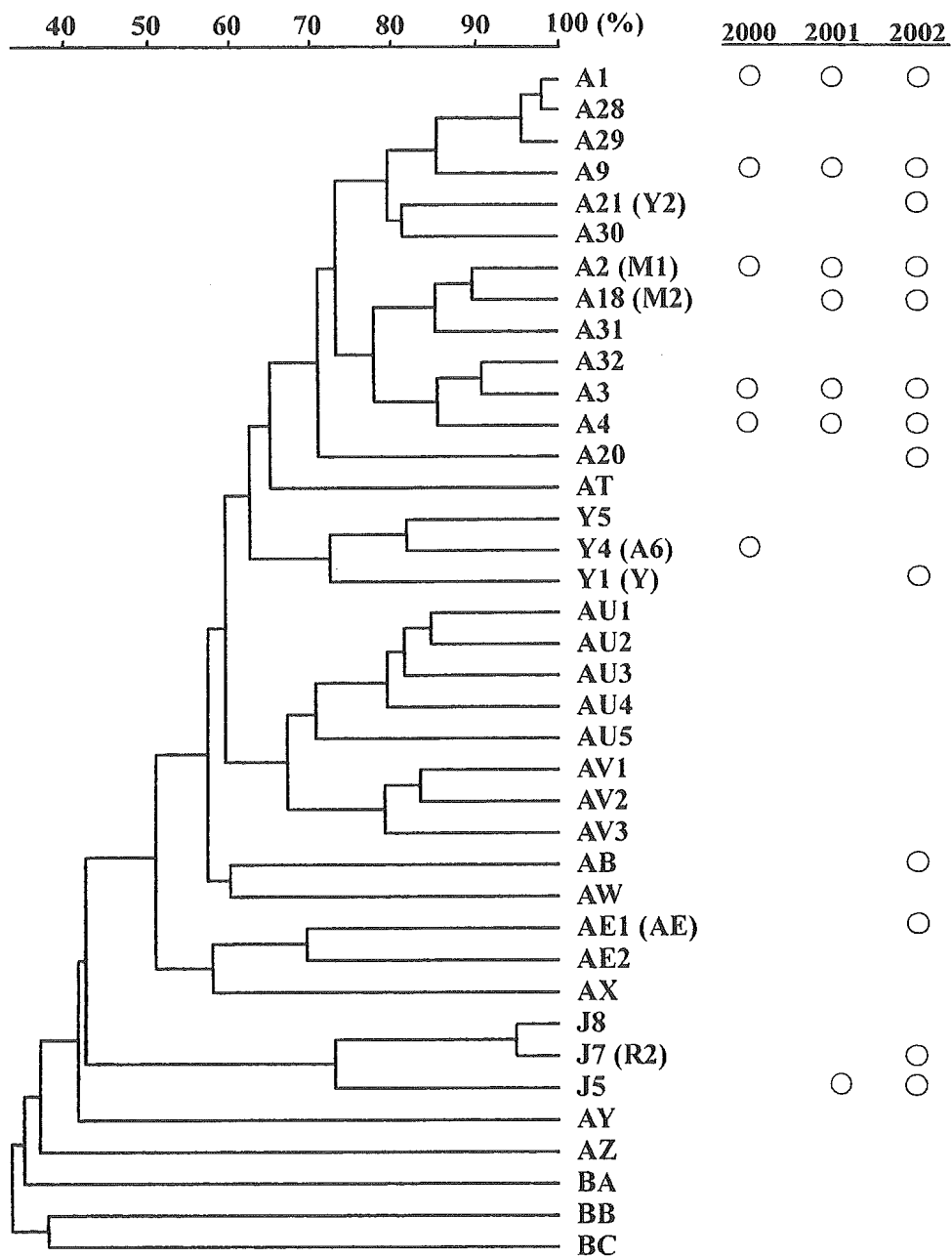
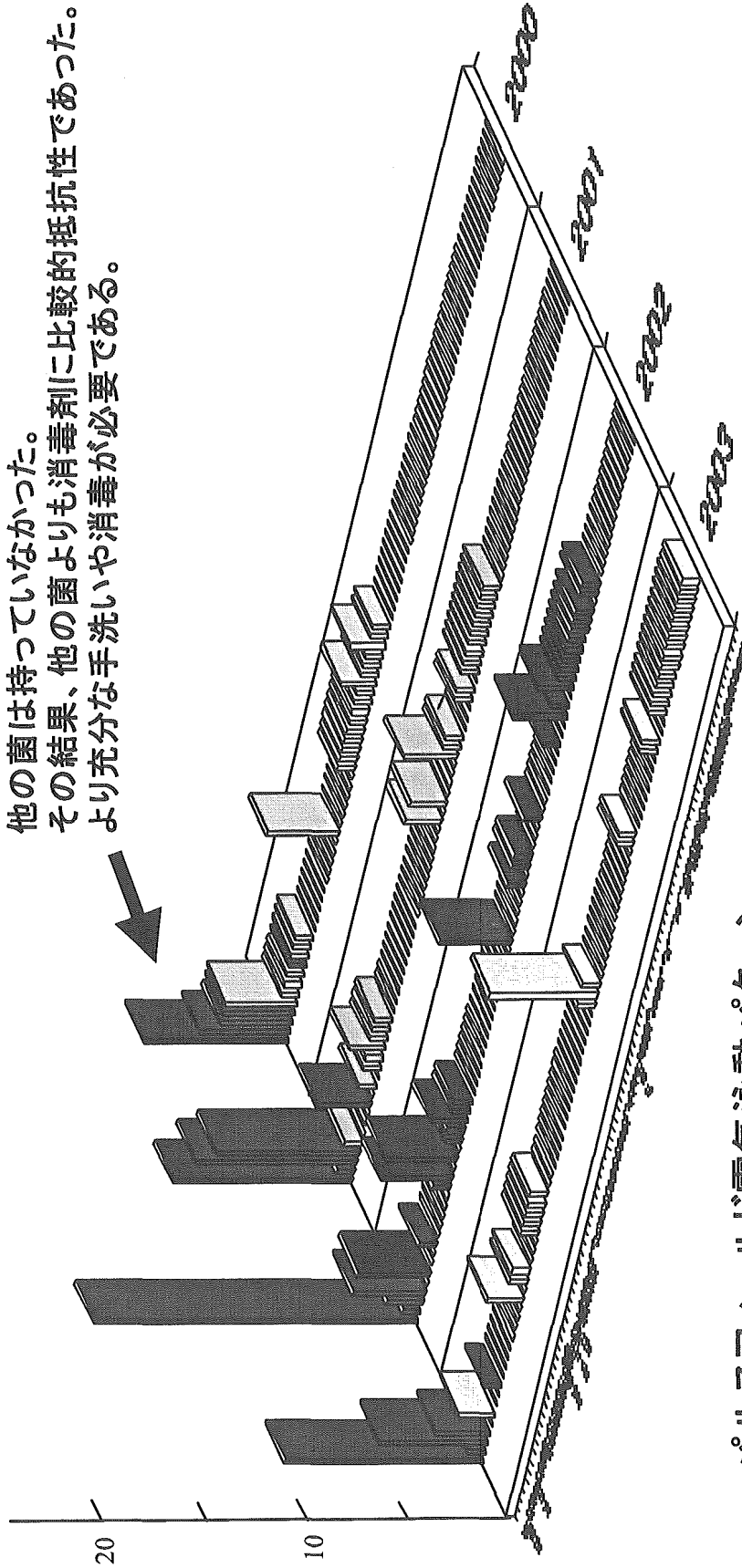


図1. 院内感染の原因となる MRSA クローン (論文 21)

分離された株数

これらの菌は、消毒剤耐性遺伝子 *qacA* を持っていた。
他の菌は持っていないかった。
その結果、他の菌よりも消毒剤に比較的抵抗性であった。
より充分な手洗いや消毒が必要である。



パルスフィールド電気泳動パターン

図2. 消毒剤耐性遺伝子 *qacA* 保有MRSAの出現 (論文16)