

- contaminated intravenous anesthetic agent—California, Illinois, Maine, and Michigan, 1990. *MMWR* 39: 426,427,433 (1990).
- 5) Nichols RL, Smith JW: Bacterial contamination of an anesthetic agent. *N Engl J Med* 333: 184-185 (1995).
  - 6) Grohskopf LA, Roth VR, Feikin DR *et al*: *Serratia liquefaciens* bloodstream infections from contamination of epoetin alfa at a hemodialysis center. *N Engl J Med* 344: 1491-1497 (2001).
  - 7) Pegues DA, Carson LA, Anderson RL *et al*: Outbreak of *Pseudomonas cepacia* bacteremia in oncology patients. *Clin Infect Dis* 16: 407-411 (1993).
  - 8) Chodoff A, Pettis AM, Schoonmaker D *et al*: Polymicrobial gram-negative bacteremia associated with saline solution flush used with a needleless intravenous system. *Am J Infect Control* 23: 357-363 (1995).
  - 9) Laer F, Raes D, Vandamme P *et al*: An outbreak of *Burkholderia cepacia* with septicemia on a cardiology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19: 112-113 (1998).
  - 10) Archibald LK, Ramos M, Arduino MJ *et al*: *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* polymicrobial bloodstream infections traced to extrinsic contamination of a dextrose multidose vial. *J Pediatr* 133: 640-644 (1998).
  - 11) 宮野直之, 尾家重治, 弘長恭三ほか: 各種輸液中におけるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の動態. *病院薬学* 11: 45-52 (1985).
  - 12) Holmes CJ, Allwood MC: The growth of micro-organisms in parenteral nutrition solutions containing amino acids and sugars. *Int J Pharm* 2: 325-335 (1979).
  - 13) Crichton EP: Infusion fluids as culture media. *Am J Clin Pathol* 59: 199-202 (1973).
  - 14) Wilkinson WR, Flores LL, Pagonis JN: Growth of microorganisms in parenteral nutritional fluids. *Drug Intell Clin Pharm* 7: 226-231 (1973).
  - 15) Obayashi A, Oie S, Kamiya A: Microbial viability in preparations packaged for single use. *Biol Pharm Bull* 26: 667-670 (2003).
  - 16) Kidd-Ljunggren K, Broman E, Ekvall H *et al*: Nosocomial transmission of hepatitis B virus infection through multiple-dose vials. *J Hosp Infect* 43: 57-62 (1999).
  - 17) Oren I, Hershov RC, Ben-Porath E *et al*: A common-source outbreak of fulminant hepatitis B in a hospital. *Ann Intern Med* 110: 691-698 (1989).
  - 18) Webster GJM, Hallett R, Whalley SA *et al*: Molecular epidemiology of a large outbreak of hepatitis B linked to autohaemotherapy. *Lancet* 356: 379-384 (2000).
  - 19) Alter MJ, Ahtone J, Maynard JE: Hepatitis B virus transmission associated with a multiple-dose vial in a hemodialysis unit. *Ann Intern Med* 99: 330-333 (1983).
  - 20) Plott RT, Wagner RF, Tyring SK: Iatrogenic contamination of multidose vials in simulated use. *Arch Dermatol* 126: 1441-1444 (1990).
  - 21) Dumpis U, Kovalova Z, Jansons J *et al*: An outbreak of HBV and HCV infection in a paediatric oncology ward: Epidemiological investigations and prevention of further spread. *J Med Virol* 69: 331-338 (2003).
  - 22) Furusyo N, Kubo N, Nakashima H *et al*: Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25: 584-590 (2004).
  - 23) Kokubo S, Horii T, Yonekawa O *et al*: A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *J Viral Hepatitis* 9: 450-454 (2002).
  - 24) Lagging L M, Aneman C, Nemonen N *et al*: Nosocomial transmission of HCV in a cardiology ward during the window phase of infection: an epidemiological and molecular investigation. *Scand J Infect Dis* 34: 580-582 (2002).
  - 25) Germain JM, Carbonne A, Thiers V *et al*: Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. *Infect Control Hosp*

- Epidemiol* 26: 789-792(2005).
- 26) Katzenstein T L, Jorgensen L B, Permin H *et al*: Nosocomial HIV-transmission in an outpatient clinic detected by epidemiological and phylogenetic analyses. *AIDS* 13: 1737-1744 (1999).
  - 27) Flushing IV lines: Hospital-acquired malaria in Nottingham. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 9: 1350-9357 (1999).
  - 28) Olson RK, Voorhees RE, Eitzen HE *et al*: Cluster of postinjection abscesses related to corticosteroid injections and use of benzalkonium chloride. *West J Med* 170: 143-147 (1999).
  - 29) Nakashima AK, McCarthy MA, Martone WJ *et al*: Epidemic septic arthritis caused by *Serratia marcescens* and associated with a benzalkonium chloride antiseptic. *J Clin Microbiol* 25: 1014-1018 (1987).
  - 30) Oie S, Kamiya A: Microbial contamination of antiseptics and disinfectants. *Am J Infect Control* 24: 389-395 (1996).
  - 31) Oie S, Kamiya A: Microbial contamination of antiseptic-soaked cotton balls. *Biol Pharm Bull* 20: 667-669 (1997).
  - 32) Oie S, Kamiya A, Seto T *et al*: Microbial contamination of in-use lubricants for non-touch urethral catheters in intermittent self-catheterization. *Biol Pharm Bull* 23: 781-783 (2000).
  - 33) Thurn J, Crossley K, Gerds A *et al*: Enteral hyperalimentation as a source of nosocomial infection. *J Hosp Infect* 15: 203-217 (1990).
  - 34) Simmons BP, Gelfand MS, Haas M *et al*: *Enterobacter sakazakii* infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula. *Infect Control Hosp Epidemiol* 10: 398-401 (1989).
  - 35) Levy J, Laethem YV, Verhaegen G *et al*: Contaminated enteral nutrition solutions as a cause of nosocomial bloodstream infection: a study using plasmid fingerprinting. *J Parenter Enteral Nutr* 13: 228-234 (1989).
  - 36) Navajas MFC, Chacon DJ, Solvas JFG *et al*: Bacterial contamination of enteral feeds as a possible risk of nosocomial infection. *J Hosp Infect* 21: 111-120 (1992).
  - 37) Paauw JD, Fagerman KE, McCamish MA *et al*: Enteral nutrient solutions—limiting bacterial growth. *Am Surg* 50: 312-316 (1984).
  - 38) 前田寛治, 福田てる代, 早津良和ほか: 経腸栄養剤の細菌汚染に起因する口腔癌術後の pseudoinfection の 1 症例. 日本口腔科雑誌. 42: 787-790 (1993).
  - 39) Freedland CP, Roller RD, Wolfe BM *et al*: Microbial contamination of continuous drip feedings. *J Parenter Enteral Nutr* 13: 18-22 (1989).
  - 40) Bert F, Maubec E, Bruneau B *et al*: Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with contaminated tap water in a neurosurgery intensive care unit. *J Hosp Infect* 39: 53-62 (1998).
  - 41) 尾家重治, 神谷 晃: 経腸栄養剤の細菌汚染例. 日本化学療法学会誌 40: 743-746 (1992).
  - 42) Oie S, Kamiya A, Hironaga K *et al*: Microbial contamination of enteral feeding solution and its prevention. *Am J Infect Control* 21: 34-38 (1993).
  - 43) Oie S, Kamiya A: Comparison of microbial contamination of enteral feeding solution between repeated use of administration sets after washing with water and after washing followed by disinfection. *J Hosp Infect* 48: 304-307 (2001).
  - 44) Grunow JE, Christenson JC, Moutos D: Contamination of enteral nutrition systems during prolonged intermittent use. *J Parenter Enteral Nutr* 13: 23-25 (1989).
- F. 研究発表
1. 論文発表  
なし
  2. 学会発表  
なし
- G. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1. 医薬品に起因する院内感染例

品目	汚染原因	おもな汚染菌	備考
脂肪乳剤 イントラリポス® イントラファット®など	24 時間にわたる 分割使用	<i>Enterobacter cloacae</i>	十分な栄養分を含むので、汚染菌は急速に増殖できる。
プロポフォル ディプリバン®など	<ul style="list-style-type: none"> <li>24 時間にわたる分割使用</li> <li>注射筒のくり返し使用</li> </ul>	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Moraxella osloensis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>	十分な栄養分を含むので、汚染菌は急速に増殖できる。
ヒトエリスロポエチン (アルブミン含有製剤) エポジン® エスポー®	残液をプールして 再使用	<i>Serratia liquefaciens</i>	
5%ブドウ糖液 (ヘパリンの希釈に使用) 生理食塩液 (ヘパリンの希釈に使用)	2~14 日にわたる 分割使用	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Serratia marcescens</i>	<i>B. cepacia</i> などの低栄養要求性の細菌が、5%ブドウ糖液や生理食塩液の汚染菌になりやすい。
局所麻酔剤 (multiple-dose viral) ヘパリン生食液 生理食塩液	分割使用の際に、 使用済みの注射筒 や注射針を使用	Hepatitis B virus Hepatitis C virus HIV	B型肝炎やC型肝炎のアウトブレイクでは、原因として注射剤の分割使用を疑う必要がある。
副腎皮質ステロイド剤 (multiple-dose vial)	分割使用時でのバイアル部分の消毒に、細菌汚染を受けた塩化ベンザルコニウム綿を使用	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	分割使用が可能なバイアル剤の汚染源として、細菌汚染を受けた消毒綿があげられる。
経腸栄養剤 エレンタール® エンシュア®など	投与容器やブレンダーの微生物汚染	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	水洗いのみでのくり返し使用で、投与容器やブレンダーの微生物汚染が生じる。

分担研究報告書

院内感染の防止のための監視体制の整備、細菌検査室の機能向上に関する研究

分担研究者 賀来満夫

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 感染制御・検査分子診断学分野 教授

研究要旨

感染症の原因微生物の疫学情報・細菌検査データをリアルタイムに把握していくことは迅速かつ確実な院内感染対策を実践していく上からも極めて重要であることが知られている。加えて、原因微生物はヒトの動きと連動し、医療施設を越えて地域全体へ広く伝播していく可能性もあるため、可能なかぎり地域においてネットワークを構築し、サーベイランスなどを共同実施し、原因微生物の疫学情報を各医療施設が共有化していくことが望まれている。今回、宮城県において、病院感染防止のための監視体制・協力体制の整備、細菌検査室の機能向上、各医療施設支援の一環として、地域コアラボ（地域共同検査室）により薬剤耐性菌の検出状況や薬剤感受性情報を解析し、そのフィードバックを試みた。その結果、地域により薬剤耐性菌の検出状況が異なっていることが判明するとともに、的確な助言を含めた適切な情報のフィードバック、専門家の支援体制が不可欠であることが判明した。今後、地域コアラボなどによる微生物サーベイランスの集中実施体制や疫学情報の解析や情報のフィードバックシステムの構築などを含めた地域における感染対策地域ネットワークのさらなる充実・強化が必要であることが示唆された。

研究協力者

國島広之、金光敬二、阿部裕子、大久良晴  
(東北大学病院検査部)

A. 研究目的

感染症の原因微生物の検出状況や薬剤感受性パターンなどは各医療施設や地域によって異なることが判明している。このため、各施設における原因微生物の疫学情報のリアルタイムな把握に加え、サーベイランスの共同実施による各種原因微生物の疫学情報を各医療施設が共有化していく必要性が強く望まれている。

現在、宮城県においては、情報の共有化、感染対策の共同実施・協力、感染対策の支援、などを主たる目的とした感染対策地域ネットワークが構築されつつあるが、今回、地域コアラボ（地域

共同検査室）により薬剤耐性菌の検出状況や薬剤感受性情報を解析し、そのフィードバックを試みた。

B. 研究方法

東北大学病院内に設置された地域コアラボ機能を有する感染制御リサーチセンターにて、宮城県内の21医療施設外来患者から分離された肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae* 105株のペニシリン薬剤感受性成績、さらに入院および外来患者から分離された大腸菌 *Escherichia coli* およびクレブシエラ属 *Klebsiella* spp. 計1498株の第三世代セフェム薬耐性状況などを解析し、各医療施設にこれらの薬剤感受性成績などを疫学情報 News レターとしてフィードバックした。

C. 結果

宮城県内21医療施設から分離された肺炎球菌

のペニシリン感受性状況解析の結果、感受性株 44%、中等度耐性株 55%、高度耐性株 1%であり、宮城県内の 6 地域での薬剤感受性パターンは仙台市や石巻市、古川市、登米市などの医療施設ではペニシリン中等度・高度耐性株の割合が 55%を上回っていたのに対し、遠田郡や利府町など人口の少ない地域での医療施設では 29%、52%であるなど、地域において成績の差異がみられていた。また、大腸菌 *Escherichia coli* およびクレブシエラ属 *Klebsiella* spp. の第三世代セフェム薬耐性状況の解析では大腸菌の CAZ, CTX 耐性株は 1024 株中 36 株 (3.51%)、*Klebsiella pneumoniae* の CAZ, CTX 耐性株は 276 株中 3 株 (1.08%)、*Klebsiella ozaenae* CAZ, CTX 耐性株は 9 株中 1 株 (11.11%) で認められていたものの、*Klebsiella oxytoca* では 182 株中 0 株 (0%)、*Klebsiella ornithinolytica* では 7 株中 0 株 (0%) と認められなかった。また、これらの第三世代セフェム薬 40 株は入院由来株 14 株 (35%)、外来由来株 26 株 (65%) で外来由来株でより多く検出されていた。さらに由来材料別では尿由来株が 29 株と最も多く、全体の 72.5%を占めていた。この解析結果については各医療施設にフィードバックするとともに、ペニシリン耐性肺炎球菌についての一般的情報や感染対策・治療法などの問い合わせ先の通知、さらには第三世代セフェム薬耐性腸内細菌が尿由来株が多いことから泌尿器疾患患者などでの注意や抗菌薬使用の際の留意点などを記載した News レターをフィードバックした。

#### D. 考察

これまで、各医療施設においては自らの施設での細菌検査データ結果は把握することは出来ても他施設を含む地域全体の微生物の疫学情報を把握することはほとんどなく、施設を越えて伝播する可能性が高い薬剤耐性菌についての有用な地域全体での疫学情報をいかに把握することができるかが大きな課題であった。今回、東北大学病院内に設置された地域コアラボ機能を有する

感染制御リサーチセンターにて、宮城県内の 21 医療施設の細菌検査を集中的に実施し、ペニシリン耐性肺炎球菌の地域での検出状況の差異や大腸菌およびクレブシエラ属各菌種での第三世代セフェム薬耐性率の違い、さらには外来由来株や尿由来株で耐性菌の頻度が高いことなどを解析し、地域感染疫学情報として、その成績とともに、感染症対策や抗菌薬の使用に関する留意事項などを含め、各医療施設にフィードバックした。

このように地域コアラボにより各医療施設ならびに地域全体の疫学情報を把握解析し、情報をフィードバックすることは、ややもすると細菌検査室の整備の遅れや感染症専門医・感染制御の専門家の不在による中小医療施設の不十分な院内感染対策に対する支援システムとして有用性が高いことが示唆された。

#### E. 結論

中小医療施設における院内感染対策をより充実させていくためには、地域におけるコアラボ活用を含む感染対策地域ネットワーク構築の必要性や支援をより充実させるためのコンピューター感染監視システムなどの導入が不可欠であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成17年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業)  
「院内感染の防止のための監視体制の整備、細菌検査室の機能向上に関する研究」  
分担研究報告書

中小規模病院・感染監視システムの利用法の検討

—大規模病院サーベイランスへの応用について—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座 教授 山口恵三

**要旨:**大規模病院でのサーベイランスに当研究班において開発した中小規模病院・感染監視システムが応用できるかを東邦大学医療センター大森病院臨床検査部に保存されているデータを用いて検討した。その結果、菌の異常集積は主に夏季に集中していること、PDI データ解析は目標値の変更に よって対策の強化が必要であるかどうかを客観的に認識できる方法として有用であること、など 中小規模病院・感染監視システムは病院内における感染監視に必要な解析結果をリアルタイムで得 ることが可能であり、大規模病院サーベイランスにも応用できることが確認できた。

**研究協力者:**

古谷信彦 (東邦大学医学部微生物・感染症学)

榎谷総子 (東邦大学医学部微生物・感染症学)

ある実際のデータを用いて院内感染の監視が 可能であるかどうかを検討した。

**A. 研究目的**

病院内における感染症発生患者の推移や耐 性菌の分離状況を速やかに把握することは、 適切な院内感染を行う上で重要である。しか し、中小規模病院の多くは細菌検査を外部の 検査会社に委託していることが多く、マンパ ワーの問題も絡んで効果的な院内感染サーベ イランスは困難な状況にある。このようなこ とから中小規模病院における院内感染サーベ イランスを効率良く実施するために本研究班 では中小病院と検査会社のネットワーク化と 感染監視ソフトの開発による中小規模病院・ 感染監視システムを構築した。一方、大規模 病院においても医療技術の進歩による多様化、 専門化により、各病院では院内感染管理に充 てられる職員数には限りが見られている。こ のような状況の中で大規模病院においても院 内感染管理を効果的に実施できるように中小 規模病院・感染管理システムを応用して検査 部を中心としたシステムを構築し、東邦大学 医療センター大森病院臨床検査部に保存して

**B. 研究方法**

**1. システムの概要**

中小規模病院の多くは細菌検査を外部の検 査会社に委託しており、しかも検査会社と各 病院間のデータの受け渡しは検査票(紙媒体) が使用されているので、本システムは、1)デ ータフォーマットの共通化と、2)各病院と検 査会社間のネットワーク化によるデータの受 け渡し、を可能にすることで中小規模病院に おいてもサーベイランスが実施できるように している。ところが、大規模病院では細菌検 査を院内の検査部において実施している施設 が大半を占めている。したがって、今回の検 討では検査部の細菌検査結果保存システムと 中小規模病院・感染監視システムを LAN で 結び、細菌検査結果保存システムのコードに 変換することで、検査部の細菌検査結果が自 動的に中小規模病院・感染監視システムによ って集計・解析できるようにした。

**2. 対象と検討項目**

2005 年の 1 年間に東邦大学医療センター 大森病院の ICU(特定集中病棟、救命・2 病棟)、

NICUに入院した患者のうち、臨床検査部において菌陽性であった患者、およびその患者から分離された細菌を対象とした。中小規模病院・感染監視システムを使用しての検討は、①菌異常集積、②特定集中病棟における *Burkholderia cepacia* 陽性患者の PDI データ解析、③MRSA および緑膿菌陽性患者の動向と薬剤感受性、④病棟別の各種分離菌の頻度について実施した。

## C. 研究結果

### 1. 菌異常集積

図1に中小規模病院・感染監視システムの「菌異常集積画面」を、図2に菌種別にみた異常集積期間を各病棟毎に示した。東邦大学医療センター大森病院のICUは、入院中で集中治療が必要な患者を対象とする特定集中病棟と重症救急患者を対象とする救命・2病棟に分かれているので、ICUは特定集中病棟と救命・2病棟に分けて示した。特定集中病棟、救命・2病棟、NICUのいずれの病棟においても菌の異常集積は夏季に集中してみられた。また、特定集中病棟ではMRSA、*B. cepacia*、緑膿菌において、救命・2病棟では *B. cepacia* と *Stenotrophomonas maltophilia* において長期間に渡って菌異常集積がみられた。一方、NICUでは *S. maltophilia* と *Enterobacter aerogenes* において菌異常集積が長期間に渡ってみられた。

### 2. 特定集中病棟における *B. cepacia* 陽性患者の PDI データ解析

特定集中病棟において長期間菌異常集積を示す *B. cepacia* 陽性患者について PDI データ解析を実施した。PDI データ解析は目標値を設定して、グラフの特徴を捉える目的で使用する。通常、偏差が目標値より離れれば離れるほど高い警告、すなわち対策が有効でないことが示されることになる。図3に目標値を1とした場合の全検体から分離された *B. cepacia* 陽性患者の PDI データ解析の結果を、図4に血液から分離された *B. cepacia* 陽性患者の PDI データ解析の結果を示した。目標値が1の場合、現行の院内感染対策では全ての

*B. cepacia* 陽性患者に対して有効ではないが、血流感染に対しては有効であることが示唆された。また、目標値を5とすると現行の院内感染対策でも十分有効であることが判明した(図5)。

### 3. MRSA および緑膿菌陽性患者の動向と薬剤感受性

2005年におけるMRSAと緑膿菌陽性患者の月別にみた年間推移を図6に示した。MRSA陽性患者は単調に減少していた。一方、緑膿菌陽性患者は夏季に減少していたが、その後増加して10月には最大となった。その後、再び減少して2006年1月には最低となった。図7と図8にMRSA陽性患者数と緑膿菌陽性患者数の感染状況マップ画面をそれぞれ示した。MRSA陽性患者数は、特定集中病棟(60名)、NICU(54名)、救命・2病棟(44名)の順に多かった。緑膿菌陽性患者数は、特定集中病棟(47名)、2・5E病棟(42名)、救命・1病棟(30名)の順に多かったが、緑膿菌陽性患者の頻度は、特定集中病棟(29%)、2・5E病棟(24%)、救命・2病棟(17%)の順に多かった。図9と図10に2005年に分離されたMRSAと緑膿菌の各種抗菌薬に対するMIC分布を、図11に感受性分布を示した。

## D. 考察

平成16年度に本研究班で開発した中小規模病院・感染監視システムは検査会社と病院細菌検査室がネットワークで接続されており、検査結果はリアルタイムで検査室内のコンピュータに転送される。転送された結果はデータベースに蓄積され、院内の感染管理に関わる種々の解析が自動的に得られるようになっている。また、解析機能として特定菌の異常集積を自動的に検出できるシステムや感染症状を有する症例が、一部の病棟で異常に増加していないかを判別してアウトブレイクを迅速に探知するシステムが取り入れられていることから、大規模病院においても本システムの利用は感染監視と対策の迅速化・省力化に繋がるものと考えられた。

当院は他の大規模病院と同様、細菌検査を自施設で施行しているため、検査部の細菌検



査結果保存システムと中小規模病院・感染監視システムを LAN で結び、細菌検査結果保存システムのコードを変換することで、検査部の細菌検査結果が自動的に中小規模病院・感染監視システムによって集計・解析できるようにした。

この方法は実用的なレベルで稼働可能であったので、引き続いて東邦大学医療センター大森病院の検査部に保存してある実際のデータを用いて院内感染の監視が可能であるかどうかを検討した。菌異常集積の検討では集計単位が 1 週間、2 週間、1 カ月となっているが、図 2 にみられるように年単位のものもあるとアウトブレイクがどの位の期間続いていたのかなどがわかるのでさらに有用になるものと思われた。PDI 解析は、目標値の変更によって対策の強化が必要であるかどうかを客観的に認識する指標として優れていることが確認できた。PDI 解析についての今後の課題は目標値の設定方法の確定にある。

以上の結果から、中小規模病院・感染監視システムは東邦大学医療センター大森病院においても院内感染監視・対策に有用な解析結果を新たな労力負担を必要とせずにリアルタイムに得ることが可能であり、大規模病院におけるサーベイランスにも応用できることが確認できた。

## E. 結論

本研究班では 200 床未満の中小規模病院の院内感染対策を支援するために検査部をコントロールタワーとした効率の良い中小規模病院・感染監視システムを開発した。本システムは従来の解析に加え、特定菌の異常集積をリアルタイムで検出できる機能や感染症状を有する症例が、一部の病棟に異常に増加していないかを判別してアウトブレイクを迅速に探知する機能など新しい機能を有することから大規模病院でのサーベイランスに対しても応用が期待できる。我々は実際に東邦大学医療センター大森病院検査部に保存されているデータを用いて検討し、本システムが大規模病院においても院内感染監視に関わる解析結果をリアルタイムで得ることが可能であり、

大規模病院におけるサーベイランスにも応用できることを確認した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kimura S, Ishii Y, Yamaguchi K: Evaluation of dipicolinic acid for detection of IMP- or VIM- type metallo-  $\beta$  -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 53:241-244, 2005.
- 2) Alba J, Ishii Y, Thomson K, et al.: Kinetics study of KPC-3, a plasmid-encoded class A carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 49:4760-4762, 2005.
- 3) Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, et al.: 'Break-point checkerboard plate' for screening of appropriate antibiotic combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Scand J Infect Dis* (in press)

### 2. 学会発表

- 1) 古谷信彦、吉澤定子、舘田一博、他：東邦大学医療センター大森病院における中小規模病院・感染監視システムを利用したサーベイランスの検討、第 21 回日本環境感染学会、2006、2.25、東京。

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

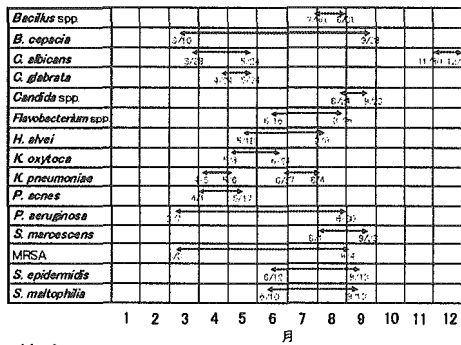
図1. 中小規模病院・感染監視システムにおける菌異常集積画面

菌株名	集計単位	集計期間	病棟名	報告日	対象期間	菌	菌名	BLR	対象数	陽性数	確率	LEVEL
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/04/28	2005/03/21~2005/04/19	1311	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	63	8	0.0005713	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/04/28	2005/03/21~2005/04/19	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	63	5	0.0007180	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/04/29	2005/03/24~2005/04/22	1311	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	76	9	0.0004354	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/04/29	2005/03/24~2005/04/22	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	76	6	0.0003039	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/04/30	2005/03/25~2005/04/23	1311	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	76	9	0.0004354	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/04/30	2005/03/25~2005/04/23	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	76	6	0.0003039	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/01	2005/03/26~2005/04/24	1311	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	67	8	0.0003051	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/01	2005/03/26~2005/04/24	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	67	5	0.0004620	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/02	2005/03/27~2005/04/25	1311	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	77	9	0.0002590	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/02	2005/03/27~2005/04/25	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	77	6	0.0002935	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/03	2005/03/28~2005/04/26	1311	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	82	10	0.0001861	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/03	2005/03/28~2005/04/26	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	82	6	0.0003317	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/04	2005/03/29~2005/04/27	1311	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	80	10	0.0001513	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/04	2005/03/29~2005/04/27	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	80	6	0.0002901	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/06	2005/03/31~2005/04/29	1311	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	80	10	0.0001513	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/06	2005/03/31~2005/04/29	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	80	6	0.0002901	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/06	2005/03/31~2005/04/29	2151	Staphylococcus coagulans neta	0.0302169	80	10	0.0001513	異常
2005年度集計単位	患者単位	30日間	NICU	2005/05/06	2005/03/31~2005/04/29	2151	Enterobacter cloacae	0.0111853	80	6	0.0002901	異常

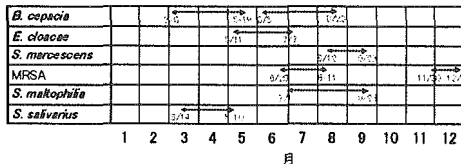
確率が0.001以下のもの(LABEL 3)を異常集積とみなす

図2 菌種別にみた異常集積期間

特定集中

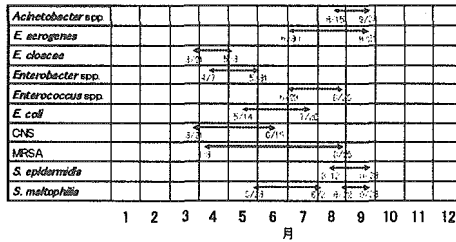


救命-2



当院のICUは、入院中で集中治療が必要な患者を対象とする特定集中病棟と重症救急患者を対象とする救命-2病棟からなる。

NICU



- ① Fig. 1にSHIPLの「菌異常集積画面」を、Fig. 2にその結果を示した。
- ② 菌の異常集積は夏季に集中していた。
- ③ 特定集中病棟ではMRSA、*B. cepacia*、緑膿菌の、救命-2病棟では*B. cepacia*と*S. maltophilia*の異常集積期間が長かった。
- ④ NICUではMRSA、*S. maltophilia*、*E. aerogenes*の異常集積期間が長かった。

図3.目標値を1とした場合の*B. cepacia* 陽性患者のPDI解析

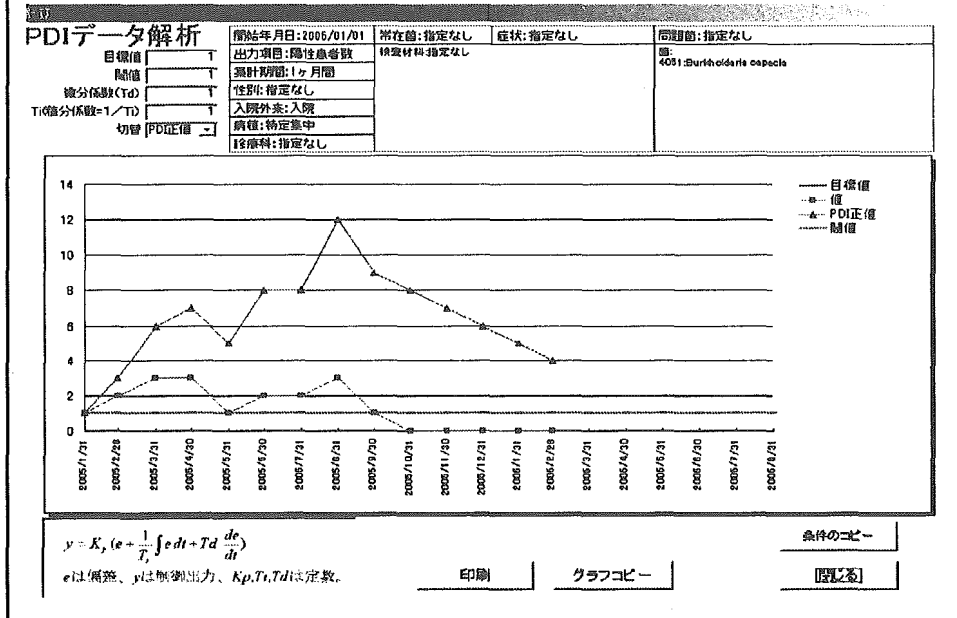
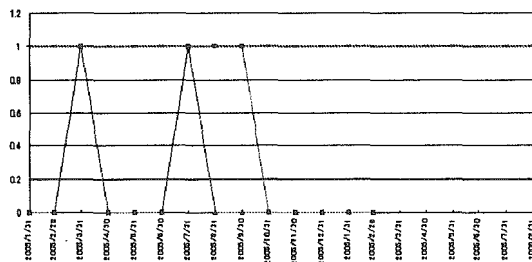
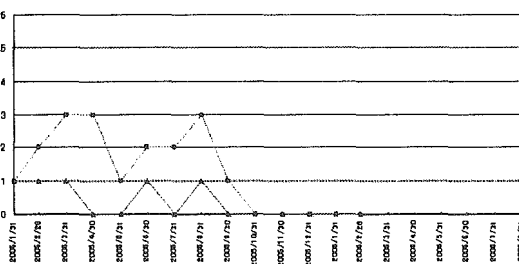


図4 血液培養における*B. cepacia* 陽性患者のPID解析



- ① 血液培養で長期間異常集積のみられた*B. cepacia* 陽性患者のPID解析を行った。
- ② PIDは目標値より常に低い値であり、対策は問題ないものと考えられた。

図5 目標値変更による*B. cepacia* 陽性患者のPID解析



- ① 目標値を5に変更し、長期間異常集積のみられた*B. cepacia* 陽性患者のPID解析を行った。
- ② 目標値が1の場合と異なり、5ではPIDは目標値より常に低い値であり、対策は問題ないものと考えられた。



図8 2005年における緑膿菌陽性患者数の感染状況マップ画面

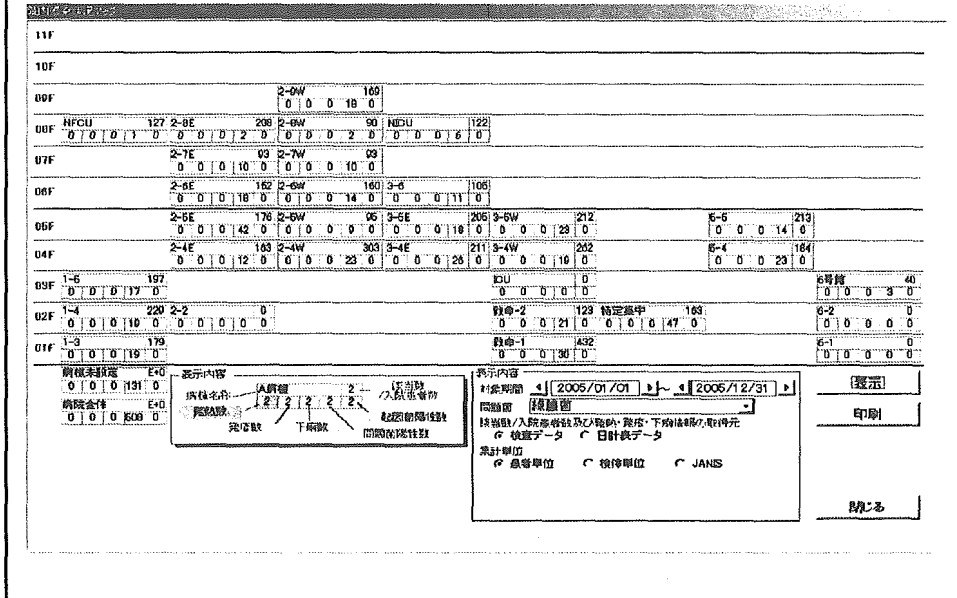


図9 MRSAの各種抗菌薬に対するMIC分布 (2005年)

菌種別MIC分布1/1

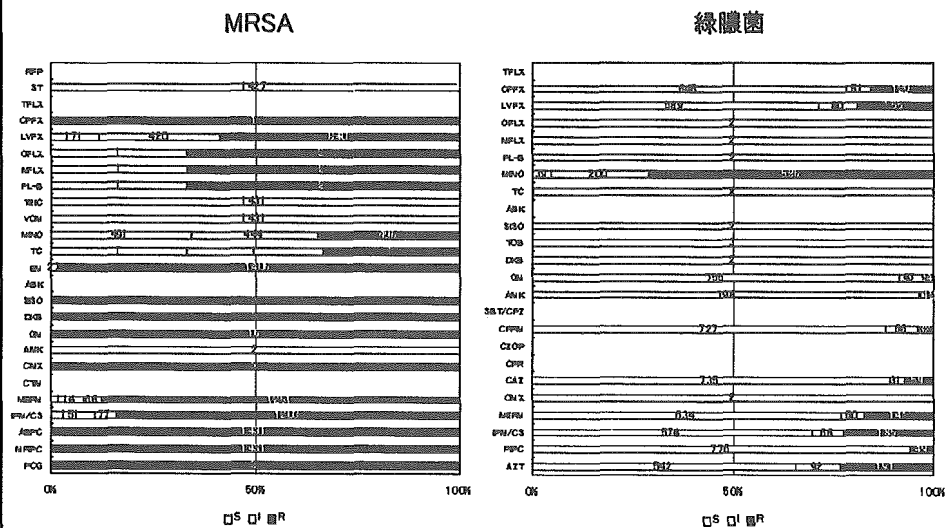
薬剤名	μ<math>\leq 1</math>/>	μ<math>\le 0.002</math>	μ<math>\le 0.25</math>	μ<math>\le 0.5</math>	μ<math>\le 1</math>	μ<math>\le 2</math>	μ<math>\le 4</math>	μ<math>\le 8</math>	μ<math>\le 16</math>	μ<math>\le 32</math>	μ<math>\le 64</math>	μ<math>\le 128</math>	μ<math>\le 256</math>	μ<math>\le 512</math>
1281 NBI	検数:	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1282 NBP	検数:	0	0	0	0	0	0	13	0	24	1548	0	0	0
1216 NBP	検数:	0	0	0	1	0	1	2	0	9	0	33	492	1023
1481 NBP/CS	検数:	0	0	0	0	129	0	20	0	30	0	82	0	384
1411 NBP/CS	検数:	0	0	21	0	39	0	27	14	0	29	0	81	0
1444 GAK	検数:	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1214 ANK	検数:	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
1421 GM	検数:	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1444 GKB	検数:	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1446 GKB	検数:	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1471 ANK	検数:	0	0	37	0	479	0	783	233	0	44	0	4	3
1431 EM	検数:	2	0	0	10	20	0	0	0	0	0	0	0	0
2101 TU	検数:	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2411 VCM	検数:	0	0	0	0	1281	0	316	0	10	0	0	0	0
2446 YED	検数:	0	0	0	0	1252	0	251	0	39	0	3	0	0
2414 VCM	検数:	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2411 NPLX	検数:	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2511 OPLX	検数:	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2414 LVPX	検数:	0	0	0	0	75	0	109	0	483	0	222	0	97
2511 OPLX	検数:	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
2411 LPLX	検数:	0	0	75	0	1	0	80	300	319	0	124	0	13
2446 FFP	検数:	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2725 ST	検数:	0	0	0	0	0	0	0	0	1364	0	13	0	1
2121 MND	検数:	0	0	0	0	297	0	33	0	204	0	473	0	212
1546 GFM	検数:	0	0	0	0	0	0	90	0	10	0	13	0	18

図10 緑膿菌の各種抗菌薬に対するMIC分布 (2005年)

菌種別MIC分布1/1

薬剤名	μg/≠/>	未入力	≤0.5	≤1	≧1	≤2	≧2	≤4	≧4	≧8	≧16	≧32	≧64	≧128	>128				
1266 MPC	投与量	0	0	23	0	0	53	0	333	177	0	104	0	113	0	26	0	26	33
1401 PM/CS	投与量	0	0	433	0	0	117	0	53	66	0	159	0	24	20	0	0	0	0
1411 MEM	投与量	0	0	365	0	0	51	0	69	53	0	92	0	38	24	0	0	0	0
1444 CHX	投与量	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1471 OPH	投与量	0	0	0	0	0	0	485	0	187	0	118	0	84	0	40	0	8	12
1474 C2OP	投与量	0	0	0	0	0	0	733	0	81	0	42	0	17	0	2	0	1	18
1476 ANK	投与量	0	0	0	0	0	0	725	0	115	0	19	0	17	0	10	0	3	1
1486 DKB	投与量	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1481 TOB	投与量	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1488 3B5	投与量	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1471 ANK	投与量	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2101 TG	投与量	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2121 MND	投与量	0	0	10	0	0	9	0	25	212	0	315	0	82	235	0	0	0	0
2116 PL-B	投与量	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2201 MPLX	投与量	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2211 OFLX	投与量	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2216 LVFX	投与量	0	0	329	0	0	108	0	84	42	0	69	0	37	25	0	0	0	0
2221 CFX	投与量	0	815	0	78	0	57	0	81	1	0	53	0	18	9	0	0	0	0
2281 TFLX	投与量	0	553	0	111	0	83	0	47	58	0	2	80	0	0	0	0	0	0
1101 AZT	投与量	0	0	0	0	68	0	0	288	220	0	108	0	181	0	40	7	0	0
1221 CM	投与量	1	0	0	0	818	0	0	197	49	0	5	0	9	0	7	7	0	0
1481 CAZ	投与量	0	0	0	0	488	0	0	166	134	0	35	0	31	0	21	19	0	0
1481 CPM	投与量	0	0	0	0	415	0	0	160	204	0	77	0	16	0	1	19	0	0
1481 SBT/CPZ	投与量	0	0	0	0	48	0	0	204	250	0	125	0	128	0	64	20	0	0

図11 MRSAと緑膿菌の感受性分布 (2005年)



## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松本哲哉	感染症診断法の種類とその特徴	山口恵三	専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ	日本医事新報社	東京	2006	3-11
菊池好晃 山口恵三	敗血症	富野康日己	内科疾患診療マニュアル	中外医学社	東京	2005	785-787
Tateda K Standiford TJ, Yamaguchi K	Effects of antibiotics on <i>Pseudomonas aeruginosa</i> virulence factors and quorum-sensing system	Rubin BK Tamaoki J	Antibiotics as anti-inflammatory and immunomodulatory agents	Birkhauser-Verlag	Basel	2005	5-24

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Yamaguchi K	'Break-point Checkerboard Plate' for screening of appropriate combinations against multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Scand J Infect Dis	in press		2006
Alba J, Ishii Y, Thomson K, Moland ES, Yamaguchi K	Kinetics study of KPC-3, a plasmid-encoded class A carbapenem-hydrolyzing $\beta$ -lactamase	Antimicrobial agents Chemther	49	4760-4762	2005
Kimura S, Ishii Y, Yamaguchi K	Evaluation of dipicolinic acid for detection of IMP- or VIM-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Clinical isolates	Diagn Microbial Infect Dis	53	241-244	2005
山口恵三	200床未満の中小病院における院内感染対策支援の起爆剤として	IC Network	7	1-8	2006
山口恵三、石井良和、 岩田守弘、他	Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2004年分離株の感受性サーベイランス	Jpn J Antibiotics	58	655-689	2005
藤本修平	SHIPL V130Rxの新機能				2006.2.2
藤本修平	中小規模病院・感染監視システム 院内機能操作手順書		Ver.1.20		2005.10



## V. 研究成果の刊行物・別刷

## 解説

## 感染症診断法の種類とその特徴

感染症を診断するうえで、感染臓器や部位の診断は不可欠であるが、さらに起病病原体を明らかにすることも非常に重要である。一般的に感染症の起病病原体の検査法は、1) 病原体の分離・同定、2) 血清学的検査(抗体価検査)、3) 病原体抗原の検出、および、4) 遺伝子学的検査の4種類に大別される。病原体の分離・同定は従来から用いられている方法であるが、現在においても大腸菌や黄色ブドウ球菌、緑膿菌などの一般細菌を対象とした検査に、主として利用されている。しかし、ウイルスやマイコプラズマ、クラミジア、真菌、寄生虫など、培養が困難であったり、培養に特別な方法を要する病原体に対しては、他のさまざまな検査法が用いられている。本項では感染症の起病病原体を診断するための各種検査法について、それぞれの特徴を含めて解説を行う。

**■ 病原体の分離・同定****1. 診断学的特徴****1) 常在しない強毒菌感染の場合**

かつて猛威を振るっていた感染症の多くは、伝染病、特に病原性の強い強毒菌によるものが主流であり、病原体が分離・同定できれば、その時点で感染症の起病菌として断言できた。例えば下痢症の患者からコレラ菌が分離されればコレラという感染症の診断が可能であるし、肺炎症例の喀痰からペスト菌が分離されれば肺ペストと診断できた。その根拠としては、コレラ菌やペスト菌などは一般的に健常人が保菌していることはなく、それらの菌が分離されること自体が、感染症を起こしているという証明になるという考えに基づいている。

**2) 一般的な細菌感染の場合**

現在わが国では、海外渡航中に感染して帰国する例を除けば、上記のようないわゆる伝染病の病原体による感染症に遭遇することはまれである。国内の細菌検査室で一般的に分離される細菌は、本来、ヒトが体内に常在菌として保有しているか、あるいは保有していてもおかしくない菌が多い。そうになると、培養を行って何らかの菌が分離されたからといっても、それだけで起病菌であると判断するのは困難な場合もある。そこで、検体中の菌量を目安として、一般的に喀痰であれば $10^7$ CFU/ml以上、尿であれば $10^5$ CFU/ml以上の量で分離された場合に、起病菌の可能性が高いと判断されている。ただし、この基準については、いまなお議論の多いところであり、例えば典型的な臨床症状を伴う患者から得られた膿尿を培養して、可能性のある菌が $10^2$ CFU/ml以上分離されれば、起病菌とすべきであるという意見もある。なお血液や髄液は本来無菌的な検体であり、皮膚の常在菌などによる検体の汚染(contamination)さえ起こ

表1 検体別にみた細菌培養の特徴

検体	血液・髄液	喀痰・尿	便
培養	カルチャーボトル	定量培養	選択培地による培養
起因菌判別の基準	菌種、同一菌種が複数回陽性	菌種や菌数	菌種、培地上のコロニーの性状
注意事項	迅速性を重視 頻回な検査が必要	膿性の検体を提出	血清型、毒素産生性などの検査が必要

らなければ、培養によって分離された菌が感染症の起因菌と判断できる。便の場合は、検体にすでに多数の腸管内常在菌が含まれており、目的とする菌を選択的に培養できる培地を用いて分離する必要がある(表1)。

## 2. 方法

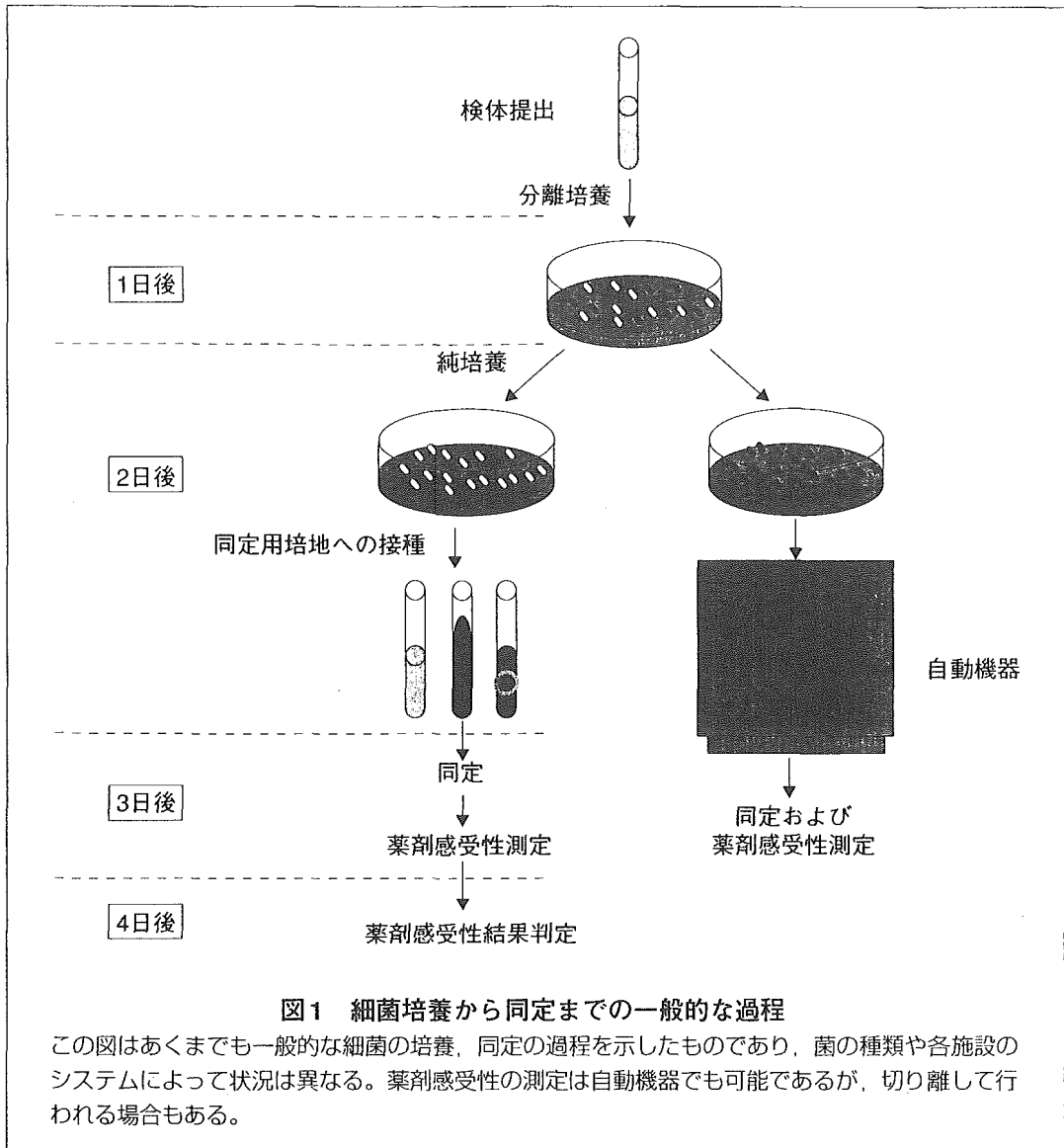
図1は細菌培養から同定までの一般的な過程を示したものである。検体を寒天培地上に塗抹し培養すると、独立した菌のコロニーが形成され、単独の種類菌が分離できるようになる(分離培養)。さらに、そのなかから1個の菌のコロニーを釣菌して新たな寒天培地上に接種し、単独の菌を純粋に増菌する(純培養)。混合感染の場合は異なる種類の菌を、それぞれ個別に純培養を行う。その後、増殖した菌をもとにさまざまな検査法を用いて生化学的性状を判定し、同定を行う。これらの方法を用いた場合、菌の培養には通常1日程度を要するので、検体が検査部に届いてから、分離培養→純培養→生化学的検査を経て最終同定に至るまでに最低3～4日の期間が必要である。自動同定機器を用いることで、より短期間で同定や薬剤感受性の結果が得られるが、それでも感染症の初期治療においては、培養結果にもとづいて抗菌薬を選択することは困難である。

なお菌の種類によっては、検査室で通常用いている方法では発育しない場合もあるので、表2に示したような病原体による感染症が想定される場合には、あらかじめ検体を提出する時点で目的とする菌を検査室側に連絡しておくべきである。

結核菌を含む抗酸菌の場合は、通常、培養に4週間以上を必要とするため、MGIT法など改良された方法が用いられているが、それでも培養期間が半分程度に短縮される程度であり、近年はPCR法などによる診断が重視されるようになっている。

表2 目的とする菌を検体提出時に明らかにしておくべき菌の代表例

1. 特殊な培地が必要
  - レジオネラ
  - 真菌
  - 結核菌
2. 特殊な培養環境が必要
  - 嫌気性菌
  - 微好気性菌(キャンピロバクター、ヘリコバクター)
3. 検査項目の追加が必要
  - 腸管出血性大腸菌(O157など)
  - 各種薬剤耐性菌(ESBLs, VRE)



### 3. 対象となる主な病原体

一般細菌、抗酸菌（結核菌、非結核性抗酸菌）、真菌（カンジダ）。

### 4. 薬剤感受性試験

起因菌の菌名を知るためだけであれば、上記の方法で最終的な結果まで得られる。しかし、分離された菌が、例えばMRSAやPRSPなどのように耐性菌か否かを知るためには、薬剤感受性試験を行う必要がある。その方法としては、菌を寒天培地上に塗抹して、抗菌薬含有ディスクを置き、培養後の菌の阻止円の大きさによって薬剤感受性を判定するディスク法や、マイクロプレートのウェル内にさまざまな濃度の抗菌薬を含んだ液体培地を入れ、そこに菌を接種して培養し、菌の発育を阻止できる最小濃度（MIC）を測定する微量液体希釈法などがある。さらにディスク法と同様に寒天平板上に菌を接種し、その上に薬剤濃度勾配のついたストリップを載せて培養しMICを測定できるE-testも利用可能である。なお、耐性菌か感性菌かの判定は、CLSI（旧NCCLS）などの定めたブレイクポイントをもとに行われている。