

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

平成 18 年度分担研究報告書

薬剤耐性菌等に関する研究班

新たな小児のツベルクリン反応陽性基準作成

分担研究者 近藤 信哉 東京都多摩北部医療センター小児科

#### 研究要旨

[背景・目的] 平成 17 年 4 月に結核予防法が改定され、この中でツベルクリン反応（ツ反）判定基準が削除された。しかしながら、ツ反は依然として結核菌感染の有無を判定するグローバルで、有用な検査法である。理論的に、ツ反は遅延型過敏性に基づく硬結で表される。この検討は小児におけるツ反判定基準作成の端緒を開くために行われた。

[方法] 清瀬小児病院を受診した結核発病小児、結核患者との接触小児の診療録を後方視的に調べ、686 名（4 歳未満：375 名、4 歳以上：311 名）のツ反硬結値を得た。American Academy of Pediatrics（AAP）の判定基準に準じて対象を 4 歳未満と 4 歳以上に分け、結核菌感染のカット・オフ値を得ることを試みた。

[結果] 4 歳未満の非感染と考えられた小児の硬結は、BCG 接種の有無にかかわらず 79 名において 0mm であった。感染と考えられた小児の硬結は、214 名において 8～18mm に存在した。非感染と感染の硬結分布は分離できなかったが、大雑把な分布曲線の交叉点は 5mm と考えられた。4 歳以上の非感染と考えられた小児の硬結は、BCG 接種にもかかわらず 36 名において 0mm であった。感染と考えられた小児の硬結は、200 名において 11～22mm に存在した。非感染、感染の硬結分布は分離され、大雑把なカット・オフ値は 5mm であった。

[小結論] 感染性患者との濃厚接触児、臨床所見 and / or レントゲン写真から発病と考えられる今回の対象児において、1) 4 歳未満 375 名において硬結反応 5mm が基準点と考えられ、2) 4 歳以上 311 名においても硬結反応 5mm が基準点と考えられることから AAP の提唱するツ反陽性基準 5mm を用いる事が可能である。しかしながら、感染と考えられた小児の硬結は両群において正規分布をしておらず、より妥当性のあるカット・オフ値を得るために症例の積み重ねが必要である。

研究協力者：

宮川 知士（都立清瀬小児病院呼吸器科）

A. 研究目的

ツベルクリン反応（ツ反）は理論的

に遅延型過敏性に基づく反応であるため、硬結径で表されるべきである。永らく日本においては、発赤径を主たるツ反判定基準として用いてきた。そのため、平成17年4月の結核予防法改定では新たな判定基準が提示されないまま、従来のツ反判定基準が削除された。しかしながら、ツ反は依然として結核菌感染の有無を判定するグローバルで、有用な検査法である。この検討は小児における新たなツ反判定基準作成の端緒を開くために行われた。

#### B. 研究方法

対象は都立清瀬小児病院を接触者検診で受診した小児と、発病と考えられて入院した小児、計686名である。

清瀬小児病院を受診した結核発病小児、結核患者との接触小児の診療録を後方視的に調べ、686名(4歳未満:375名、4歳以上:311名)のツ反硬結値を得た。American Academy of Pediatrics (AAP) の判定基準に準じて対象を4歳未満と4歳以上に分け、結核菌感染のカット・オフ値を得ることを試みた。

#### C. 研究結果

4歳未満(図1)、4歳以上(図2)の両群において、非感染と考えられるツ反硬結0mmは指数関数様分布を示し、感染と考えられる児のツ反硬結の分布は正規分布に類似した。

4歳未満375名中79名(21%)において、ツ反硬結は0mmであった。

このうち、BCG接種児は55名、未接種児は24名であった。また、発病児4名が含まれた。214名(57%)においてツ反硬結は8~18mmに存在した。非感染と感染の硬結分布は分離できなかったが、大雑把な分布曲線の交差点は5mmと考えられた。

4歳以上の311名中36名(12%)において、ツ反硬結は0mmであった。このうち、BCG接種児は34名、未接種児は2名であった。200名(64%)においてツ反硬結は11~22mmに存在した。非感染、感染の硬結分布は分離され、カット・オフ値は5mmであった。

#### D. 考察

#### E. 結論

表. American Academy of Pediatricsの声明に基づくツベルクリン反応陽性基準  
(Pediatrics 93:131-134, 1994)

BCG接種とは無関係に

硬結反応  $\geq 5$  mm

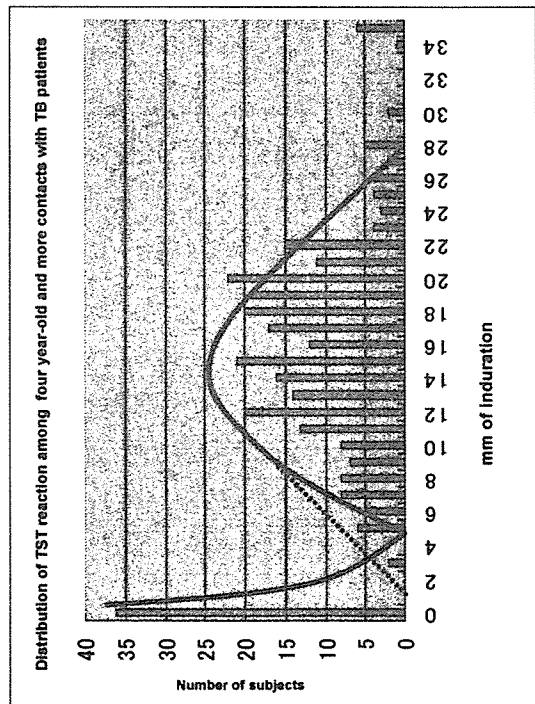
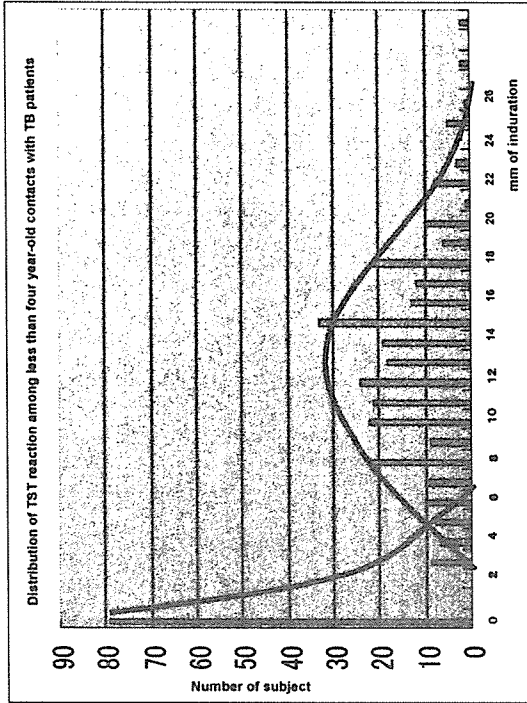
- 1) 感染性患者との濃厚接触児
- 2) 臨床所見 and / or レントゲン写真から発病と考えられる児
- 3) 重篤な結核に進展する極めて危険な宿主因子を基礎に有する児  
(免疫抑制状態、HIV感染を含む)

硬結反応  $\geq 10$  mm

- 1) 全身播種を生じる危険のある4歳未満の児や、他の医学的危険因子を有する児 (ホジキン病, リンフォーマ, 糖尿病, 慢性腎不全, 低栄養)
- 2) 頻回の結核菌曝露を有する児

硬結反応  $\geq 15$  mm

何ら危険因子を有さない児を含む、4歳以上の全ての児



薬剤耐性菌等に関する研究班  
非結核性抗酸菌の薬剤耐性に関する研究

分担研究者 柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部

### 研究要旨

この研究は、非結核性抗酸菌、なかでも特に臨床的に多く分離される *M. avium-intracellulare* complex (MAC)の薬剤耐性について、薬剤排出機構について焦点を当て解析を行った。

まず、MAC について、ATCC より入手した 8 株、臨床分離株 10 株について各種薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を調べた。イソニアジドの MIC は、18 株全てで 8 $\mu$ g/ml 以上で、その中でも 10 株は 32  $\mu$ g/ml 以上だった。結核菌には有効なイソニアジドも MAC 症には効果が期待出来ない事があらためて示された。エタンブトールの MIC は、128 $\mu$ g/ml のものが 1 株あったが、それ以外の 17 株は 1 $\mu$ g/ml から 16 $\mu$ g/ml の間だった。リファンピシンの MIC は 32 $\mu$ g/ml のものが 1 株あり、1 $\mu$ g/ml から 2 $\mu$ g/ml のものが 4 株あったが、それ以外の 13 株では 0.5 $\mu$ g/ml 以下だった。クラリスロマイシンの MIC は、32 $\mu$ g/ml 以上の高度耐性ものが 3 株あり、それ以外に 1 $\mu$ g/ml から 8 $\mu$ g/ml のものが 4 株あったが、その他の 11 株は 0.5 $\mu$ g/ml 以下だった。このように MAC 症の治療に用いられるエタンブトール、リファンピシン、クラリスロマイシンについても MIC 値が高い株があり、MAC の治療に困難を来すことが少なくないことがあらためて示された。

次に、全ゲノム情報をもとに排出蛋白をコードする遺伝子を選び出した。解析が行いやすい Major Facilitator Superfamily (MFS)に属する 14 の蛋白から始めることとした。14 の蛋白の遺伝子のうち、これまでに 5 遺伝子について遺伝子破壊用の vector pPR27 に遺伝子をクローニングし、現在比較的耐性の高い株を用いてそれぞれの遺伝子の破壊株を作製中である。同時に、これらを遺伝子発現用のベクター pVV16 にクローニングして *M. smegmatis* で発現させ、耐性の変化を確認する実験を進めている。

### 研究協力者：

森茂太郎、朴貞玉(リサーチレジデント) (国立感染症研究所 細菌第二部)、小川賢二(独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院)

### A. 研究目的

非結核性抗酸菌、特に臨床的に多く分離される *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC)は多くの薬剤に対して耐性をもつ。非結核性抗酸菌の薬剤耐性は、結核菌のように抗菌薬のプレッシャーにより選択された変異をもつものと異なり、自然耐性である。非結核性抗酸菌の薬剤耐性のメカニズムは、未だ不明な点が多い。

細菌においては薬剤に対する自然耐性のメ

カニズムの一つとして、薬剤排出機構が知られているが、結核菌及び非結核性抗酸菌ではこの薬剤排出機構についてはほとんど分かっていない。この研究では、非結核性抗酸菌の薬剤耐性における薬剤排出機構の関与について解析を行うこととした。

### B. 研究方法

1. ATCC より入手した *M. avium* 17942、*M. avium* 15769、*M. avium* 25117、*M. avium* 25291、*M. intracellulare* 13950、*M. intracellulare* 25114、*M. intracellulare* 25225、及び全ゲノム配列が決定されている *M. avium* K-10、及び臨床分離 MAC の 10 株の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。臨床分離 MAC は、独立行政法人国立病院機

構東名古屋病院で分離され、保存されていた株を用いた。MICの測定には極東製薬のプロスミックNTMを用いた。

2. 膜トランスポーターデータベース TransportDB(www.membranetransport.org)上で *M. avium* K-10のゲノムの中の multidrug efflux に関与する膜トランスポーターを選び出した。

3. *M. avium* K-10のゲノムを用いてそれぞれの遺伝子をPCRで増幅し、抗酸菌の遺伝子破壊株作製用ベクターpPR27にクローニングを行った。それを用いていくつかの株で欠損株の作製を行った。また同時に、蛋白発現用のベクターpVV16にもクローニングし、*M. smegmatis* mc<sup>2</sup>/155に発現させた。

### C. 研究結果

ATCCより入手した株及び臨床分離株のMICを表1、2に示した。イソニアジド(INH)のMICは、ATCC株、臨床分離株ともに8µg/ml以上だった。またエタンブトール(EB)のMICはATCC株、臨床分離株ともに1µg/ml以上だった。リファンピシン(RFP)のMICは、ATCCの株では8株中6株で0.5µg/ml以下だったが、2株はそれぞれ1µg/ml、2µg/mlだった。臨床分離株では10株中7株が0.5µg/ml以下だったが、3株はそれぞれ1µg/ml、2µg/ml、32µg/mlだった。また、臨床現場でMACの治療に用いられるクラリスロマイシン(CAM)のMICは、ATCCの株では8株全てで0.5µg/ml以下だった。一方臨床分離株では10株中4株が0.25µg/ml以下だったが、6株では1µg/ml以上で、その中でも3株は32µg/ml以上だった。その他の薬剤についても、MIC値は概して高く、MACが様々な薬剤に耐性であることがあらためて示された。

全ゲノム配列が分かっている *M. avium* K-10のデータベースから、薬剤排出に関与すると予想される蛋白を選び出した。大別してそれらの蛋白は Major Facilitator Superfamily(MFS)に属するもの、Resistance Nodulation cell Division (RND) Familyに属するもの、ATP-binding cassette (ABC) superfamilyに属するものがある。これらを表3に示した。これらの中で結核菌H37Rv株のゲノムにもホモログがあるものはMFSでは14種類中7種類、RNDでは20種類全て、ABCでは9種類中5種類だった。また、それぞれのホモログのアミノ酸配列の相同性は、50-60%程度だった。

これまでに、MFSに属する排出蛋白MAP0618c、MAP0619c、MAP1137c、MAP1596、MAP1632cの各遺伝子をノックアウト作製用ベクターpPR27にクローニングした。現在、耐性の高い株を用いてノックアウト株の作製を行っている。また、これらの遺伝子を蛋白発現用のベクターpVV16にクローニングした。現在、これらの遺伝子を *M. smegmatis* mc<sup>2</sup>/155で発現させ、薬剤耐性の変化を解析している。

### D. 考察

本研究ではA)非結核性抗酸菌MACの各種薬剤の薬剤感受性パターンを解析し、B)MACのゲノム上で薬剤排出蛋白と考えられるものを選び出して、C)それらの遺伝子の破壊株の作製と *M. smegmatis* mc<sup>2</sup>/155での発現をおこない、MACの薬剤排出蛋白による薬剤耐性機構の解析を行った。

A) ATCCより入手した株、臨床分離株ともに、結核の治療に用いられるINHのMICは高い値であり、この薬剤はMACの治療には効果が期待できないことがあらためて示された。INHに対する耐性は、結核菌においては細胞内でINHを活性型に変換させるKatG蛋白の変異の関与が明らかになっている。MACでは、KatGの活性の低下の関与を報告する論文(Mol. Microbiol., 1998, 27(6):1223-33)があるものの、それが実際にMACで耐性に関与しているかどうかは不明である。EBに対する耐性メカニズムは、結核菌においては細胞壁合成に関与する *emb* 遺伝子の変異が明らかになっているが、MACについては現在不明である。RFPに対する耐性は、今回調べた菌株ではMICが1µg/ml以上のものが5株あり、またそのうち1株では32µg/mlという高い値だった。結核菌においては *rpoB* 遺伝子の変異がRFP耐性に関与する事が明らかにされているが、MACにおいては、それに相当する変異は報告されておらず、またそれに相当する部分以外の箇所の変異の関与を指摘する報告もあるが詳細は不明である。結核菌で見られるような *rpoB* 遺伝子の変異とは別の機構があるものと考えられる。臨床的にMACの治療に用いられるCAMに対しては、ATCCの株は全

てMICが0.5 $\mu$ g/ml以下であったのに対して臨床分離株では32 $\mu$ g/ml以上のものもあった。ATCCより入手した株は、分離された時期がかなり古いと思われるのに対し、今回解析を行った臨床分離株は、比較的最近分離されたものである。近年のマクロライド系薬剤の使用に伴い、クラリスロマイシン耐性菌の割合が増加している可能性があると考えられる。MACにおけるマクロライド系薬剤に対する耐性メカニズムについては、高度耐性では23S rRNAの作用点の変異が報告されている(Tubercle Lung Dis 2000, 89(1), 1-4)が、中等度以下の耐性にはその他のメカニズムが考えられている。今回解析した株においては、MICが32 $\mu$ g/ml以上の3株は23S rRNAの変異があると思われるが、それ以外の耐性株では他のメカニズムが存在すると予想される。

このように、MACの薬剤耐性には結核菌でこれまでに明らかになっている機構だけでは説明が出来ず、別の機構が関与していることが考えられる。ところで、MACは元来環境細菌である。*Pseudomonas*属その他の環境細菌で見られる各種薬剤に対する自然耐性には、薬剤排出機構が大きく関わっている。そして、その薬剤排出蛋白は、基質特異性が広く、様々な薬剤を排出する。このようなことから、様々な薬剤に対して耐性を示すMACの薬剤耐性には、様々な薬剤を基質とする薬剤排出機構が関与している可能性は高いと考えられる。

- B) *M. avium* K-10のゲノム上には表3に示したような薬剤排出蛋白と考えられるものがあった。これらのなかには、薬剤に感受性である結核菌 H37Rv 株にも存在する蛋白もあったが、アミノ酸配列の相同性は50-60%と、それほど高くないため、結核菌のものと機能が異なる可能性があると考えられる。
- C) 今後、全ての遺伝子についてノックアウトを作製して、耐性パターンの変化を見るとともに、それぞれの遺伝子をクローニングし、発現させて機能解析を進めて行く予定である。また、薬剤耐性に関する事が明らかになったものについては、精製、結晶化を行い構造解析を進めて、

新たな治療薬の開発にもつなげたいと考えている。

## E. 結論

MACは各種薬剤に耐性であることがあらためて示された。臨床的にMACの治療に用いられるリファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンに対しても、耐性を示す株が少くない事が分かった。今後この研究でその薬剤耐性メカニズムを明らかにしていく予定である。また、この研究で焦点を当てている薬剤排出蛋白の他にも、遺伝子の変異等これまでに結核菌で報告されているものについても同時に確認して行く予定である。

## F. 健康危険情報

現在我が国においては非結核性抗酸菌の感染症は少ない。そして、各種薬剤に対して自然耐性であるため治療に困難をきたす場合も多い。また、急速に症状が悪化し、致命的となることもある。そのため、薬剤耐性結核菌と同様に新たな治療法の開発が望まれる。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
1. なし
2. 学会発表  
なし。

## H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許出願  
なし
2. 実用新案登録、その他  
なし

表1 ATCCより入手したMACのMIC値(μg/ml)

	M. avium ATCC 17942	M. avium ATCC 18769	M. avium ATCC 25117	M. avium ATCC 24291	M. avium K-10	M. abs- cuisse ATCC 19950	M. abs- cuisse ATCC 25114	M. abs- cuisse ATCC 25225
SM	8	16	8	8	0.25	0.25	0.25	0.125
EB	16	8	4	16	8	1	4	1
KM	16	16	16	16	1	0.5	0.5	0.25
INH	>32	>32	>32	>32	>32	16	8	>32
RFP	0.5	2	1	0.5	0.03	0.03	0.03	0.03
LVFX	2	4	2	4	0.25	0.5	0.25	0.25
CAM	0.25	0.5	0.125	0.25	0.03	0.03	0.06	0.03
TH	16	16	16	8	>16	>16	4	>16
AMK	16	16	16	16	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5

表2 臨床分離MACのMIC値(μg/ml)

	検体 No.3	検体 No.5	検体 No.6	検体 No.10	検体 No.12	検体 No.22	検体 No.26	検体 No.27	検体 No.35	検体 No.76
SM	16	1	4	64	0.5	32	1	4	8	4
EB	16	8	16	128	8	16	16	16	16	16
KM	32	2	16	8	1	16	4	2	16	8
INH	16	8	16	>32	8	>32	16	8	>32	>32
RFP	2	0.125	1	32	0.03	0.25	0.25	0.125	0.06	0.06
LVFX	16	0.5	2	8	0.25	4	8	1	0.5	4
CAM	2	0.125	>32	8	0.06	1	>32	>32	0.25	0.25
TH	16	8	8	>16	4	>16	8	8	>16	>16
AMK	16	2	8	8	1	>16	2	2	16	4

表3 M. avium K-10のゲノム上の薬剤排出蛋白

MFS	RND	ABC transporters	Membrane
MAP0142c	MAP0076 *	ABC	
MAP618c *	MAP1043 *	MAP1238c-MAP1237c-MAP1236c *	
MAP0619c *	MAP1044 *	MAP1184c-MAP1183c *	
MAP0833c	MAP1239c *	MAP1393c-MAP1392c	
MAP1137c *	MAP1240c *	MAP2500-MAP2499	
MAP1336 *	MAP1738 *	MAP5532c	
MAP1596 *	MAP2232 *	MAP5533c	
MAP1632c	MAP2233 *	MAP2414c-MAP2413c *	
MAP2081	MAP2239 *	MAP1531c *	
MAP2441c	MAP2324c *	MAP2560 - MAP2561 *	
MAP2516 *	MAP2635c *		
MAP2534c *	MAP3049c *		
MAP3145c	MAP3080 *		
MAP3739c	MAP3131 *		
	MAP3637 *		
	MAP3641 *		
	MAP3751 *		
	MAP3890 *		
	MAP3947 *		
	MAP4320 *		

\* M. tuberculosis H37Rvのゲノム上に  
Homologがないもの

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

多剤耐性抗酸菌感染症の治療法の確立の基礎研究

分担研究者 牧野 正彦（国立感染症研究所・病原微生物部・部長）  
研究協力者 田村 敏生（国立感染症研究所・病原微生物部・第四室長）

研究要旨.

結核菌の排除・非活性化に重要な役割を果たしているマクロファージの NO 産生は、ヘルパーCD4<sup>+</sup> T 細胞が産生する IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  や、CD40 リガンド-CD40 を介したヘルパーCD4<sup>+</sup> T 細胞-マクロファージ相互作用によって調節されていると考えられている。また、結核菌は細胞表面上の TLR を介してマクロファージを活性化する。そこで、マクロファージの活性化における T 細胞-マクロファージ相互作用及び TLR による BCG 認識の役割を検討した。その結果、BCG 感染後のマクロファージ表面分子の発現増強及び TNF- $\alpha$  産生にはヘルパーCD4<sup>+</sup> T 細胞の活性化及び TLR による BCG 認識は必須ではないことが明らかになった。一方、IFN- $\gamma$  産生誘導には TLR による BCG 認識が必須であった。さらに、BCG 感染後の iNOS 発現は TLR 依存性と T 細胞依存性の経路が存在することが明らかになった。T 細胞存在下に BCG 感染したマクロファージは iNOS の発現を顕著に増強するものの、マクロファージ内の BCG 殺菌効果はない。一方、T 細胞非存在下に BCG 感染したマクロファージは iNOS の発現を誘導すると共に殺菌作用も見られた。このことから、T 細胞依存性に NO 産生を抑制する経路が存在することが示唆された。

以上より獲得免疫不全状態でも自然免疫機構が十分に機能していれば結核菌の排除・非活性化に重要なマクロファージの NO 産生が誘導され、結核菌を排除できることが明らかとなった。

A. 研究目的

結核の治療は化学療法が主流である。この治療法の問題点は、長期薬剤投与と耐性菌の出現である。

結核菌はまず生体内ではマクロファージに親和性を有し感染する。感染個体では結核菌に対する自然免疫及び結核菌特異的な獲得免疫が惹起され、不顕性感染を呈することが多い。したがって、個体が本来有する免疫機能をより効果的に惹起することが、ひいては多剤耐性結核に対する有効な治療法に繋がると考えられる。しかしながら、結核を発症するヒトの多くはその個体における免疫機能が低下しており、結核に対する有効な免疫応答を惹起できない。

結核菌に対する防御反応においてヘルパ

ーCD4<sup>+</sup> T 細胞を介したマクロファージの活性化が重要であると考えられている。そこで、本年度はマクロファージの活性化、特に結核菌の排除・非活性化に重要な役割を果たしている NO 産生におけるヘルパーCD4<sup>+</sup> T 細胞の関与を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. BCG 感染実験：BCG Tokyo 株を野生型 C57BL/6 マウス、CD40 欠損マウス (C57BL/6 バックグランド)、MyD88 欠損マウス (C57BL/6 バックグランド) の脾臓細胞もしくは IMAG システム (BD Bioscience PharMingen) により T 細胞を除去した脾臓細胞に *in vitro* で感染さ



せた。

2. 脾臓マクロファージの細胞表面分子の発現及びサイトカイン産生の解析：感染3日後の脾臓細胞及びT細胞除去脾臓細胞中のCD11b<sup>+</sup>-F4/80<sup>+</sup>マクロファージのCD86、MHCクラスI、クラスII分子の発現及びIFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 産生をFACSにて解析した。
3. *iNOS* mRNAの発現解析：感染3日後の脾臓細胞及びT細胞除去脾臓細胞よりmRNAを調製し、RT-PCR法にて解析した。
4. マクロファージによるBCG殺菌効果の解析：野生型脾臓細胞及びT細胞除去脾臓細胞にGFP遺伝子導入BCG Pasteur株を感染させ、GFP蛍光強度を指標にCD11b<sup>+</sup>-F4/80<sup>+</sup>マクロファージ内に生存するBCGをFACSにて解析した。

倫理面への配慮 国立感染症研究所動物実験指針に基づき、審査を受けて全ての実験を行った。

### C. 研究結果

*in vitro* 感染系においてBCGは抗原提示細胞存在下にCD4<sup>+</sup>T細胞の活性化を十分に誘導出来る。そこでこの*in vitro* 感染系を用いて脾臓マクロファージの活性化におけるCD4<sup>+</sup>T細胞の関与を検討し、以下の結果を得た。

1. 細胞表面分子の発現増強：BCG感染野生型脾臓マクロファージのCD86、MHCクラスI、クラスII分子の発現は顕著に増強した。T細胞非存在下に感染させると増強効果は減弱した。また、BCG感染CD40欠損脾臓マクロファージ及びMyD88欠損マクロファージのこれら分子の発現は、野生型と比較して低下するものの増強した。
2. サイトカイン産生：BCG感染野生型脾臓マクロファージはT細胞が存在する場合にIFN- $\gamma$ 及びTNF- $\alpha$ を産生した。一方、T細胞非存在下での感染では、TNF- $\alpha$ 産生は影響を受けないが、IFN- $\gamma$ 産生は顕著に減少した。

BCG感染CD40欠損マクロファージでは野生型に比べIFN- $\gamma$ 及びTNF- $\alpha$ 産生共

に顕著に減少した。一方、BCG感染MyD88欠損マクロファージではTNF- $\alpha$ 産生は野生型に比べ顕著に減少するものの産生は認められるのに対し、IFN- $\gamma$ 産生は認められなかった。

3. *iNOS* mRNAの発現誘導：BCG感染野生型脾臓マクロファージでは感染時のT細胞の存在の有無にかかわらず*iNOS* mRNAの発現が誘導された。また、CD40欠損及びMyD88欠損マクロファージでは*iNOS* mRNAの発現誘導は野生型に比べ顕著に減少した。さらにT細胞非存在下での感染ではMyD88欠損マクロファージの*iNOS* mRNAは誘導されなかった。
4. マクロファージの殺菌作用：感染4日目に比べ感染6日目で野生型脾臓マクロファージ内のBCG菌量が感染時にT細胞が存在しない場合には減少したが、T細胞が存在する場合にはむしろ増加した。

### D. 考察

マクロファージの活性化はヘルパーCD4<sup>+</sup>T細胞によって調節されていると考えられている。すなわち活性化ヘルパーCD4<sup>+</sup>T細胞が産生するIFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ や、CD40リガンド-CD40を介したT細胞-マクロファージ相互作用が重要な役割を果たしていると考えられている。また、結核菌は細胞表面上のTLRを介してマクロファージを活性化する。特に結核菌成分の多くはTLR2によって認識されMyD88を介して細胞内に活性化シグナルが伝達される。そこで、マクロファージの活性化におけるT細胞-マクロファージ相互作用及びTLRによるBCG認識の役割を検討した。

BCG感染マクロファージはT細胞との相互作用やTLRを介したBCGの認識の有無にかかわらず、CD86、MHCクラスI、クラスII分子の発現が増強されることから、BCG感染そのものがこれら表面分子の発現を誘導する可能性が示唆された。

脾臓マクロファージのIFN- $\gamma$ 産生はTLRを介しBCGを認識し得ない場合には誘導されないことから、TLRによるBCG認識が必須であることが示された。一方、TNF- $\alpha$ 産

生は T 細胞との相互作用や TLR を介した BCG の認識が欠損した場合には低下するものの有為に産生されることから、表面分子の場合と同様 BCG 感染そのものが TNF- $\alpha$  産生を誘導できることが示唆された。

脾臓マクロファージの *iNOS* mRNA 誘導は TLR によって BCG を認識できない場合に顕著に減少し、さらに T 細胞が存在しない場合には全く誘導されないことから、*iNOS* mRNA は T 細胞依存性の経路と TLR 依存性の経路が存在することが示唆された。しかしながら、野生型脾臓マクロファージを T 細胞存在下に BCG 感染させた場合 *iNOS* mRNA の発現は誘導されるものの、マクロファージ内での BCG の殺菌作用が見られなかったことから、*iNOS* 発現と NO 産生間に乖離が見られ、T 細胞依存性に NO 産生を抑制する経路が存在することが示唆された。

#### E. 結論

獲得免疫不全状態でも自然免疫機構が十分に機能していれば結核菌の排除・非活性化に重要なマクロファージの NO 産生が誘導され、結核菌を排除できることが明らかとなった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Makino, M., Y. Maeda, T. Mukai, and S. H. E. Kaufmann. Impaired maturation and function of dendritic cells by mycobacteria through IL-1 $\beta$ . *Eur. J. Immunol.*, 36:1443-1452, 2006.
- 2) Makino, M., Y. Maeda, and K. Inagaki. Immunostimulatory activity of recombinant *Mycobacterium bovis* BCG that secretes Major Membrane Protein

II of *Mycobacterium leprae*. *Infect. Immunity*, 74:6264-6271, 2006.

- 3) Makino, M., Y. Maeda, Y. Fukutomi, and T. Mukai. Contribution of GM-CSF on the enhancement of the T cell-stimulating activity of macrophages. *Microbes and Infection*, in press, 2007.

#### 2. 学会発表

- 1) Immunostimulatory activity of recombinant *M. bovis* BCG expressing the dominant antigen of *Mycobacterium leprae*. Makino, M., Y. Maeda, K. Inagaki, and T. Mukai. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. 41<sup>st</sup> Tuberculosis and Leprosy Research Conference, 19-21 July, 2006, Kagoshima, Japan.
- 2) らい菌由来 MMP-II 抗原を分泌する rBCG の作製とその T 細胞活性化能の解析. 前田百美, 稲垣勝也, 牧野正彦. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 3) GM-CSF によるらい菌感染マクロファージの抗原提示能の増強. 牧野正彦, 前田百美, 福富康夫, 向井 徹. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 4) 高免疫原性分子の同定と予防法への応用. 牧野正彦. (シンポジウム; ハンセン病の診断と予防: 最近の進歩) 第 79 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2006 年 5 月 高松

#### H. 知的財産権の出願・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

医療機関における院内感染対策マニュアル作成のためのガイドラインに関する研究

分担研究者 武澤 純 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻生体管理医学講座  
救急・集中治療医学 教授

**研究要旨** 科学的根拠の強さに応じて、推奨度を決めた院内感染対策ガイドラインを作成した。本ガイドラインは今般の医療法改正に対応して、各医療機関が院内感染対策マニュアルを作成する際に参照できるように、必要最小限の項目に限定し、原則として科学的根拠の強さに応じて推奨度を定めるEvidence-based Clinical Practice Guidelineとした。ガイドラインの項目は院内感染対策上の構造、プロセス、評価に分類に基づいて行い、項目毎に推奨文とその根拠となる文献または法令等を引用した。また、改正医療法や感染症法、および平成18年度の診療報酬改定への対応を含むものとした。

**研究協力者**

土井まつ子 愛知医科大学看護学部/教授  
仲井美由紀 愛知医科大学看護学部/講師  
脇本寛子 愛知医科大学看護学部/講師  
森澤雄司 自治医科大学医学部感染制御学/助教授  
朝野和典 大阪大学医学部附属病院感染制御部/教授  
井上善文 医療法人川崎病院外科/外科総括部長  
鳥居啓三 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部/助教授  
杉浦伸一 名古屋大学医学部附属病院医療経営管理部/講師  
鈴木里和 国立感染症研究所細菌第二部/主任研究官  
山根一和 国立感染症研究所細菌第二部/主

**任研究官**

土手健太郎 愛媛大学医学部附属病院集中治療部/助教授  
西村匡司 徳島大学病態情報医学講座救急・集中治療医学/教授  
平潟洋一 長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科/講師  
金光敬二 東北大学医学部附属病院検査部/講師  
宮里明子 東北大学大学院感染制御・検査診断学/助手  
洪 愛子 (社)日本看護協会認定部/認定部長  
工藤友子 静岡県立静岡がんセンター/副看護師長  
印田宏子 HAICS 研究会/感染管理認定看護師  
福岡敏雄 名古屋大学大学院医学系研究科救

急・集中治療医学/助手

小野寺睦雄 名古屋大学大学院医学系研究科

救急・集中治療医学/助手

## A. 研究目的

我が国ではこれまで厚生労働省の研究班、感染症関連学会、職能団体などの専門職組織が院内感染対策の標準化を目的として院内感染対策ガイドラインを作成してきた。また、主にアメリカの CDC が発表したガイドラインの翻訳などもおこなわれてきた。本研究ではこれまでの院内感染関連のガイドラインの全般的な標準化とアップデートを Evidence-based Clinical Practice Guideline の作成方法に則って、感染症、細菌学、感染対策看護、感染対策薬剤業務等の専門家の協力のもとに行い、我が国の医療事情に合わせた院内感染対策ガイドラインとし、今後それぞれの医療施設で院内感染対策マニュアルの作成や改訂を行う際の参照資料となることを目的とした。本ガイドライン(案)には平成 17 年 2 月通知を考慮し、感染症法や改正医療法への対応を含むものとした。

## B. 研究方法

本ガイドラインの作成に関しては以下のように Evidence-based Clinical Practice Guideline 作成の方法に従って行った。

### a) 論文の調査方法

論文の調査は、我が国および欧米の院内感染対策に関して出版された主要な著書と

Medline/PubMed、Cochrane Library、Best Evidence、日本医学中央雑誌などのコンピュータ化されたデータベース、および Evidence Based Medicine、ACP Journal Club などの 2 次情報雑誌を対象とした。さらに、必要に応じて、ハンドサーチも行った。

今回の作成にあたっては、主に 2000 年以降に発表された研究や総論、ガイドラインを検討した。検索したデータベースは Medline と Cochrane Control Trial Registry である。

### b) 根拠の強さと推奨度の定義

各論文の根拠の強さは Sackett らの方法 (Chest 1989;95:2S-4S) を参考に、引用文献に I~IV までランク付けした (表 1)。法令などによって規制されている事項については IV とした。院内感染対策に関する論文は原則として根拠の強さに従って推奨の強さをランク付けした (表 2)。ただし、これらの研究論文と推奨とのランクは必ずしも一致していない。RCT やメタアナリシスによって効果がないことが示されている場合には、「I C」として推奨がなされた。また、RCT によらなくても、その研究結果が明白であったり、事故報告などから明らかになった危険性の高い処置を否定する場合には、「III A」という推奨がなされた。推奨のレベルの決定は委員の合議によって行った。

表 1：臨床研究論文の科学的根拠のランク付け

レベル	内容
I	最低一つの RCT や meta-analysis による実証
II	RCT ではない比較試験、コホート研究による実証
III	症例集積研究や単なる専門家の意見
IV	法令や省令、通知などによるもの

RCT (Randomized Controlled Trial)：無作為化比較対照試験

表 2：推奨のランク付け

推奨度	内容	表現
A	強く推奨する	～する。または、～しない
B	一般的に推奨する	～した方がよい。または、～しない方がよい。
C	任意でよい	不明である。～してもよい。または、～しなくてもよい

c) このガイドラインは今後、院内感染対策中央会議、感染症関連学会、職能団体、病院団体などの専門職組織に意見を招請し、その後広く社会から招請意見を考慮に入れた後に最終確定する予定である。

d) 定期的見直しの必要性

このガイドラインは現時点での推奨に根拠を与える文献と、一部 Bench study の結果や院内感染事例報告を参考に作成されている。今後、本ガイドラインには 2～3 年ごとの定期的な見直しが必要である。なお、このガイドラインでは院内感染対策を標準化できるように作成しているが、乳幼児・小児や易感染性患者などでは特別な対策が必要であるため、できれば、これらの患者を対象としたガイドラインが別途策定されることが望ましい。

e) 分類と作成手順

院内感染の予防とアウトブレイクに関するガイドラインの構成を以下のように分類し作成した。

1. 院内感染対策に関連する法令等
2. 院内感染のリスク管理
3. 抗菌薬の適正使用
4. 病棟環境の整備・衛生管理
5. 器材の洗浄・消毒・滅菌
6. 標準的な感染予防策
7. 感染経路別予防策
8. 職業感染対策
9. 尿路感染対策
10. 人工呼吸器関連肺炎対策
11. 手術部位感染対策
12. カテーテル関連血流感染対策
13. 経腸栄養法に関する感染対策
14. 内視鏡関連感染防止
15. アウトブレイク対応
16. 病原体別感染拡大防止策

ガイドラインの作成は Evidence-based Clinical Practice Guideline の作成手順に従って、①個別テーマ（対象）の選定、②関連論文の抽出、③批判的吟味の実施、④推奨度の決定、⑤関連専門職からの意見招請（またはパブリックコメント）、⑥研究班による最終決定、の順序で行った。

**倫理面への配慮：**本研究では患者情報を扱わないため、倫理面への特段の配慮は必要としなかった。

### C. 研究結果

別添付のガイドライン「改正医療法・感染症法に対応した院内感染対策ガイドライン」参照

### D. 考察

本ガイドラインは改正医療法、感染症法、および平成 18 年度の診療報酬の改訂に対応した院内感染対策として作成され、医療機関が今後改正医療法によって自施設で院内感染対策マニュアルを作成または改訂するときの参考資料として利用されることを目的としている。本ガイドラインは Evidence-based Clinical Practice Guideline の手法に従って作成したが、我が国の医療環境や法令などに合わせて、推奨レベルを決めている。今回まとめたガイドラインはまだ作成過程であり、このガイドラインを原案として、今後は各方面の専門職や社会一般へ意見招請を行った後に、再度修正を加えた後に確定する予定である。

### E. 結論

改正医療法、感染症に対応して、医療機関が院内感染対策マニュアルを作成または改訂する際の参考資料として利用されることを目的として、院内感染対策ガイドライン（案）を作成した。

### F. 健康危機情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Uno H, Takezawa J, Yatsuya H, Suka M, Yoshida K: Impact of ICU-acquired ventilator-associated pneumonia on hospital mortality: a matched-paired case-control study. Nagoya J. Med Sci 69;29-36, 2007
2. 須賀万智、吉田勝美、武澤 純: DPC 導入が診療内容や医療機能にあたる影響—DPC 評価分科会アウトカム評価・臨床指標/医療機能の変化に係わる調査—病院管理 43(2) ; 169-176 2006
3. 榎原陽子、小野寺睦雄、武澤 純: 日本集中治療医学会と感染制御—サーベイランスなど—感染制御 2(2);111-115, 2006.
4. Suka M, Yosida K, Takezawa J: A practical tool to assess the incidence of nosocomial infection in Japanese intensive care units: the Japanese Nosocomial Infection Surveillance System. J Hosp Infect 63;179-184 2006.
5. 武澤 純: 51 院内感染、57 人工呼吸器. 医療安全管理事典「個別領域」長谷川敏彦編集 朝倉書店

- 262-26, 297-304, 2006.
6. 武澤 純: 病院パフォーマンス評価指標 わが国における現況と課題 病院 65(7):526-531 2006
  7. 武澤 純: 輸液栄養管理とリスマゼン<sup>®</sup>トー感染対策とライン管理— Ext Nurs 22(10):108-113 2006.
  8. 有嶋拓郎、武澤 純: 集中治療室における深在性真菌症に対する遺伝子診断の応用日本医真菌学会雑誌 47(4):283-288 2006.
  9. 武澤 純: パフォーマンス評価と診療報酬日本未熟児新生児学会雑誌 19:1-5, 2007.
  10. Suka M, Yosida K, Takezawa J: Incidence and outcome of sepsis in Japanese Intensive Care Units: The Japanese nosocomial infection surveillance system. *Envir Health Prev Med* 11(6):298-303 2006
- 2. 学会発表**
1. 武澤 純: 臨床指標と病院機能評価第9回日本臨床救急医学会総会(盛岡) 2006.5.11-12
  2. Takezawa J: Nosocomial Infection Surveillance in ICU. The 14th Congress of Asia Pacific Association of Critical Care Medicine 2006.8.26-29(28)
  3. 武澤 純: 院内感染を取り巻く医療行政の変化第4回「薬剤耐性菌研究会」(群馬) 2006.11.17-18
  4. 武澤 純: パフォーマンス評価と診療報酬 第51回日本未熟児新生児学会 2006.11.26-28
  5. 須賀万智、吉田勝美、武澤 純: JANIS データからみたICU内感染環境～感染患者の同室とICU内感染の発生の関係 第22回日本環境感染学会総会(パシフィコ横浜) 2007.2.23-24
  6. 武澤 純: 情報開示に寄って評価を迫られるケースミックス下の集中治療—DPC、診断機能評価、機能係数、改正医療法の影響— 第34回日本集中治療医学会学術集会 2007.3.1-3
  7. 小野寺睦雄、武澤 純、高橋英夫、福岡敏雄、真弓俊彦、有嶋拓郎、渡邊 出: ICU入室の院内感染により付加的に発生する医療費の検討第34回日本集中治療医学会学術集会 2007.3.1-3
  8. 高橋英夫、武澤 純、真弓俊彦、福岡敏雄、有嶋拓郎、小野寺睦雄、渡邊 出、小池 明: エラープルーフの概念を取り入れたインシデント・アクシデント防止策の実際第34回日本集中治療医学会学術集会 2007.3.1-3 (2)
- 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

# 医療機関における院内感染対策マニュアル 作成のための手引き

平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

「薬剤耐性菌等に関する研究」（H18-新興-11）

主任研究者：荒川宣親

分組研究「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き」

作成の研究班

武澤 純（名古屋大学大学院医学系研究科教急・集中治療医学 / 教授（分組研究者））  
朝野 和典（大阪大学医学部附属病院感染制御部 / 教授）  
荒川 宣親（国立感染症研究所細菌第二部 / 部長）  
井上 善文（医療法人川崎病院外科 / 外科総括部長）  
印田 弘子（HAICS 研究会 / 感染管理認定看護師）  
小野寺隆雄（名古屋大学大学院医学系研究科教急・集中治療医学 / 助手）  
金光 敬二（東北大学医学部附属病院検査部 / 講師）  
工藤 友子（静岡県立静岡がんセンター / 副看護部長）  
洪 愛子（財団法人看護協会認定部 / 認定部長）  
杉浦 伸一（名古屋大学医学部附属病院医療経営管理部 / 講師）  
鈴木 里和（国立感染症研究所細菌第二部 / 研究員）  
土井まつ子（愛知医科大学看護学部 / 教授）  
土手健太郎（愛媛大学医学部附属病院集中治療部 / 助教授）  
鳥居 啓三（名古屋大学医学部附属病院中央感染症制御部 / 助教授）  
仲井美由紀（愛知医科大学看護学部 / 講師）  
西村 匡司（徳島大学病院情報医学講座教急・集中治療医学 / 教授）  
平湯 洋一（長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科 / 講師）  
福岡 敏雄（名古屋大学大学院医学系研究科教急・集中治療医学 / 助手）  
宮里 明子（東北大学大学院感染症制御・検査診断学 / 助手）  
森澤 雄司（自治医科大学医学部感染制御学 / 助教授）  
山根 一和（国立感染症研究所細菌第二部 / 主任研究員）  
阪本 寛子（愛知医科大学看護学部 / 講師）



## 本手引き作成の手順

本手引きは院内感染防止のために必要とされている多数の項目の中から、以下のように Evidence-based Clinical Practice Guideline 作成の方法に従って、エビデンスのレベルや推奨度等を考慮しつつ、医療施設において助行されるべき「骨子」について整理し記述した。

### a) 論文の調査方法

論文の調査は、我が国および欧米の院内感染対策に関して出版された主要な著書と Medline/PubMed、Cochrane Library、Best Evidence、日本医学中央雑誌などのコンピュータ化されたデータベース、および Evidence Based Medicine、ACP Journal Club などの 2 次情報雑誌を対象とした。さらに、必要に応じて、ハンドサーチも行った。

今回の集大成に当たっては、主に 2000 年以降に発表された研究や総論、ガイドラインを検討した。検索したデータベースは Medline と Cochrane Control Trial Registry である。

### b) 根拠の強さと推奨度の定義

各論文の根拠の強さは Sackett らの方法 (Chest 1989; 95: 2S-4S) を参考に、引用文献に I～IV までランク付けした (表 1)。法令によって規制されている事項については IV とした。院内感染対策に関する論文は原則として根拠の強さに従って推奨の強さをランク付けした (表 2)。ただし、これらの研究論文と推奨とのランクには必ずしも一致していない。RCT やメタアナリシスによって効果がないことが示されている場合には、IC として推奨がなされた。また、RCT によらなくても、その研究結果が明白であったり、事故報告などから明らかになった危険性の高い処置を否定する場合には、IIIA という推奨がなされた。推奨のレベル決定は研究班構成員の合議によって行った。

表 1：臨床研究論文の科学的根拠のランク付け

レベル	内容
I	最優一つの RCT や meta-analysis による実証
II	RCT ではない比較試験、コホート研究による実証
III	症例集積研究や単なる専門家の意見
IV	法令や省令、通知などによるもの

RCT (Randomized Controlled Trial)：無作為化比較対照試験

表 2：推奨のランク付け

推奨度	内容	表現
A	強く推奨する	～する。または、～しない。
B	一般的に推奨する	～する方が良い。または、～しない方が良い。
C	任意で良い	不明である。～しても良い。または、～しなくても良い。

c) 本手引きは今後、院内感染対策中央会議、感染症関連学会、職能団体、病院団体などの専門職組織に意見を届出し、その後広く社会から意見をいただいた後に確定する予定である。

### d) 定期的見直しの必要性

このガイドラインは現時点での推奨に根拠を与える文献と、一部 bench study の結果や院内感染事例報告を参考に作成されている。今後、本手引きには 2～3 年ごとの定期的な見直しが必要である。なお、本手引きは院内感染対策を標準化できるように作成しているが、乳幼児・小児や易感染症患者などでは特別な対策が必要であるため、これらの患者を対象としたガイドラインが別途策定されることが望ましい。

# 院内感染対策に関連する法令等

武澤 純

## 目次

1	届出	1
1.1	「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(以下、「感染症法」)に開き、以下の患者、疑似症患者、無症状病原体保有者等を診断した時には管轄の保健所に届出を行う。 <sup>1)</sup> (IVA)	1
1.1.1	全ての医療機関において、感染症の患者等を診断(死亡検査事例も含む)したときの届出	1
1.1.1.1	一類感染症患者(疑似症患者、無症状病原体保有者を含む)；直ちに届ける	1
1.1.1.2	二類感染症患者、無症状病原体保有者；直ちに届ける	1
1.1.1.3	三類感染症患者、無症状病原体保有者；直ちに届ける	1
1.1.1.4	四類感染症患者、無症状病原体保有者；直ちに届ける	1
1.1.1.5	新感染症にかかっていると疑われる者；直ちに届ける	1
1.1.1.6	五類感染症患者(全数把握)(後天性免疫不全症候群、梅毒は無症状病原体保有者を含む)；7日以内に届ける	1
1.1.2	指定届出機関においては、五類感染症のうち法定把握も届ける (IVA)	1
1.2	「感染症法」に規定される届出は最寄りの保健所長を連絡して都道府県知事に届け出る。(IVA)	1
1.3	「感染症法」において、届出をしなかった医師には罰則規定が設けられている。(50万円以下の罰金) <sup>2)</sup>	1
2	医療機関における体制	2
2.1	医療機関内の体制	2
2.1.1	院内感染対策のための指針の策定。(IVA)	2
2.1.1.1	入院、入所の施設を有する医療機関では院内感染対策委員会の開催。(IVA)	2
2.1.1.2	職員に対する院内感染対策のための研修の実施。(IVA)	2
2.1.1.3	職員に対する院内感染対策のための研修の実施。(IVA)	2
2.1.1.4	医療機関内における院内感染の発生動向監視(サーベイランス)と改善のための方策の実施。(IVA)	2
2.2	外部との連携体制	2
2.2.1	院内感染発生を疑う事例がある場合には、保健所等の行政機関に随時相談し、技術的支援を得る方がよい。 <sup>3)</sup> (IVB)	2
2.2.2	院内感染地域支援ネットワーク、感染症関係学会、医育機関等、医療機関相互間での支援・助言体制をすることが良い。(IIIB)	2
本手引き作成の手順	.....iii	
院内感染対策に関連する法令等	.....2	
院内感染対策の組織、権限、業務	.....6	
標準的な感染予防策	.....10	
感染経路別予防策	.....14	
職業感染対策	.....17	
抗生薬の適正使用	.....20	
病棟環境の整備・衛生管理	.....22	
器材の洗浄・消毒・滅菌	.....28	
尿路感染対策	.....30	
人工呼吸器関連肺炎対策	.....33	
手術部位感染対策	.....36	
カテーテル関連血流感染対策	.....39	
経腸栄養法に関する感染対策	.....52	
内視鏡感染防止対策	.....55	
病原体別感染拡大防止策	.....59	
アウトブレイク対応策	.....63	

	感染症名
一類感染症	エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱、痘そう、南米出血熱、ペスト、マールブルグ病、ラッサ熱
二類感染症	急性灰白髄炎、結核、ジフテリア、重症急性呼吸器症候群（SARS）コロナウイルスに属する
三類感染症	コレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、バラチフス
四類感染症	E型肝炎、A型肝炎、黄熱、Q熱、狂犬病、炭疽、鳥インフルエンザ、ボツリヌス症、マラリア、野兔病、ウエストナイル熱、エキノコクシス症、オウム病、回帰熱、コクシジオイデス症、サル痘、腎臓急性出血熱、つつが虫病、テング熱、ニパウイルス感染症、日本紅斑熱、日本脳炎、ハンタウイルス肺症候群、B型肝炎、ブルセラ症、養子チフス、ライム病、リッサウイルス感染症、レジオネラ症、レプトスピラ症、オムスク出血熱、キヤヌル森林病、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、炭疽、ペネステラウマ脳炎、ヘンドラウイルス感染症、リフトバレー熱、類腺腫、ロッキー山痘斑熱
五類感染症	(全数把握) アムールバネ毒、ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）、急性脳炎（ウエストナイル脳炎、日本脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、及びペネステラウマ脳炎を除く）、クリプトスポリジウム症、クロイツフェルト・ヤコブ病、難症型溶血性レノンサ球菌感染症、後天性免疫不全症候群、ジアルジア症、髄膜炎菌性髄膜炎、先天性風しん症候群、梅毒、腐傷風、VRS感染症、VRE感染症 (定点把握) RSウイルス感染症、咽頭結膜熱、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎、感染性胃腸炎、水痘、手足口病、伝染性紅斑、突発性発疹、百日咳、風しん、ヘルパンギーナ、麻疹（成人麻疹を除く）、流行性耳下腺炎、インフルエンザ（鳥インフルエンザを除く）、急性出血性結膜炎、流行性角膜炎、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症、クラミジア肺炎（オウム病を除く）、細菌性髄膜炎（髄膜炎菌性髄膜炎を除く）、PRSP感染症、マイコプラズマ肺炎、成人麻疹、無菌性髄膜炎、MRSA感染症、MDRP感染症
新感染症	(既知の感染症と明らかに異なり、危険性が極めて高い感染症)
指定感染症	(既知の感染症で第一類・二類感染症に分類されない感染症) インフルエンザ（H5N1）

### 3 立入検査等<sup>5</sup>

- 3.1 医療機関の開設者や管理者は、行政機関による清潔保持の状況等に関する検査及び情報提供の求めに協力する。(IVA)
- 3.1.1 医療機関の開設者は、都道府県知事からの使用の制限若しくは禁止、又は修繕若しくは改築を命じられる事がある。(IVA)
- 3.1.2 医療機関の開設者は、都道府県知事からの開設の許可の取り消し、閉鎖を命じられる事がある。(IVA)

### 4 業務委託<sup>6</sup>

- 4.1 施設管理者は微生物学的検査、医療機器等の滅菌又は消毒、医療施設の清掃等の業務を委託することが出来る。(IVC)
- 4.2 医療機関の管理者は、医療法施行令に定める業務を委託する場合は、その業務を適正に行う能力のある者として、医療法施行規則に定める基準を満たす者に委託する。(IVA)
- 4.3 委託する業務に関する最終的責任は医療機関にある。(IVA)

### 5 診療報酬（平成18年度診療報酬改定）<sup>7</sup>

- 5.1 以下の算定要件全てを満たさない場合、入院基本料の算定は認められない。(IVA)
- 5.1.1 院内感染防止対策を実施している。
- 5.1.2 「院内感染防止対策委員会（院内感染対策委員会）」が設置され、月1回程度、定期的に開催されている。
- 5.1.3 「感染情報レポート」が医療機関により週1回程度作成され、活用される体制が取られている。
- 5.1.3.1 「感染情報レポート」は、入院中の患者からの各種細菌の検出状況や薬剤感受性成績のデータベース等が医療機関の疫学情報として把握、活用されることを目的として作成される。
- 5.1.3.2 「感染情報レポート」は、各病棟からの拭き取り等による各種細菌の検出状況を記すものでない。
- 5.1.4 職員等に手指衛生管理の励行を徹底させるとともに、各病室に水道又は様式手指消毒薬が設置されている。
- 5.2 医療安全対策加算の施設基準に係る届出には、専任の院内感染管理者が配置されている。(IVA)

### 6 労働安全衛生法関連（ここでは、事業者を医療機関の管理者と同義として考える）(IVA)

- 6.1 事業者は、病原体等による健康障害を防止するため必要な措置を講じなければならない。<sup>8</sup>
- 6.2 事業者は、労働者を就業させる建設物その他の作業場について、清潔等に必要な措置及び労働者の健康、風紀及び生命の保持のため必要な措置を講じなければならない。<sup>9</sup>
- 6.3 事業者は、労働者を雇い入れ、又は労働者の作業内容を変更したときは、業務に関して発生するおそれのある疾病の原因及び予防に関する内容等の安全又は衛生のため必要な事項について、教育を行わなければならない。<sup>10</sup>
- 6.4 事業者は、病者伝播のおそれのある伝染性の疾病にかかった者については、その就業を禁止しなければならない。<sup>11</sup>
- 6.5 事業者は、病原体により汚染された排水、排泄又は廃棄物については、消毒、殺菌等適切な処理をした後に、排出し、又は廃棄しなければならない。<sup>12</sup>
- 6.6 事業者は、病原体による汚染のおそれの著しい業務に従事する労働者に使用させるために、保護手袋、保護衣、保護眼鏡、呼吸器保護具、履物等適切な保護具を備えなければならない。<sup>13</sup>
- 6.7 事業者は、保護具又は器具の使用によって、労働者に疾病感染のおそれがあるときは、各人専用のものを備え、又は疾病感染を予防する措置を講じなければならない。<sup>14</sup>
- 6.8 事業者は、病原体によって汚染のおそれの著しい作業場においては、作業場外に休憩の設備を設けなければならない。<sup>15</sup>
- 6.9 事業者は、身体又は衣服を汚染するおそれのある業務に従事させるときは、洗面、洗身若しくはうがいの設備、更衣設備又は洗濯のための設備を設けなければならない。<sup>16</sup>

文 献

- <sup>1</sup>感染症法第12条第1項
- <sup>2</sup>感染症法第69条第1項第1号
- <sup>3</sup>医業法第6条の10、医業法施行規則第11条第2項
- <sup>4</sup>医業法第24条第1項、医業法第29条第1項第3号
- <sup>5</sup>医業法第15条の2、医業法施行令第4条の7、15、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、525、526、527、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、734、735、736、737、738、739、740、741、742、743、744、745、746、747、748、749、750、751、752、753、754、755、756、757、758、759、760、761、762、763、764、765、766、767、768、769、770、771、772、773、774、775、776、777、778、779、780、781、782、783、784、785、786、787、788、789、790、791、792、793、794、795、796、797、798、799、800、801、802、803、804、805、806、807、808、809、810、811、812、813、814、815、816、817、818、819、820、821、822、823、824、825、826、827、828、829、830、831、832、833、834、835、836、837、838、839、840、841、842、843、844、845、846、847、848、849、850、851、852、853、854、855、856、857、858、859、860、861、862、863、864、865、866、867、868、869、870、871、872、873、874、875、876、877、878、879、880、881、882、883、884、885、886、887、888、889、890、891、892、893、894、895、896、897、898、899、900、901、902、903、904、905、906、907、908、909、910、911、912、913、914、915、916、917、918、919、920、921、922、923、924、925、926、927、928、929、930、931、932、933、934、935、936、937、938、939、940、941、942、943、944、945、946、947、948、949、950、951、952、953、954、955、956、957、958、959、960、961、962、963、964、965、966、967、968、969、970、971、972、973、974、975、976、977、978、979、980、981、982、983、984、985、986、987、988、989、990、991、992、993、994、995、996、997、998、999、1000

# 院内感染対策の組織、権限、業務

朝野 和典

## 1 院内感染対策に関する責任と権限および組織

- 1.1 病院、有床診療所の管理者（以下、施設管理者）は院内感染対策など医療安全の確保に関与して責任をもつ<sup>1</sup>（IVA）。
- 1.2 施設管理者は、院内感染対策に関する委員会（infection control committee; ICC）を設置する<sup>2</sup>（IVA）。
- 1.3 施設管理者は、院内感染対策に関する委員会の構成員として、施設管理者、看護部、薬剤部門、検査部門、事務部門の責任者および感染症対策が専門の医師等の職目を配置する<sup>3</sup>（IVA）。
- 1.4 施設管理者は院内感染対策委員会を月に1回程度開催する（IVA）。
- 1.5 施設管理者は、感染対策の支分的責任者（専任の院内感染管理者）を任命する方がよい<sup>4</sup>（IVB）。
- 1.6 施設管理者は、感染対策チーム（ICT）を組織し、院内感染対策に関する日常活動を行う方がよい（IVB）。

## 2 感染対策担当者（ICT など）の機能と業務

- 2.1 施設管理者は感染対策担当者に院内感染対策の実施に関する権限を委譲する<sup>5</sup>（IIIA）。
- 2.2 施設管理者は院内感染対策の実施に関する財政的措置を行なう<sup>6</sup>（IIIA）。
- 2.3 感染対策担当者あるいはICTの構成員は、感染制御医師（ICD）、感染管理看護師（ICN）および感染制御師（ICP）（ICP：臨床検査技師、薬剤師など）などとよい<sup>7</sup>（IIIB）、および感染制御師（ICP）（ICP：臨床検査技師、薬剤師など）などとよい<sup>8</sup>（IVB）。
- 2.4 ICTの中に、専任の院内感染管理者を配置する方がよい<sup>9</sup>（IVB）。
- 2.5 感染対策担当者はICD、ICN、ICP（薬剤師、臨床検査技師）などの専門認定を取得する方がよい<sup>10</sup>（IIIB）。
- 2.6 感染対策担当者は、院内感染対策として職員の健康管理、教育、感染対策相談（コンサルテーション）、発生动向監視（サーベイランス）、対策実施の適正化（レギュレーション）、および介入（インターベンション）を行なう<sup>11</sup>（IIIA）。

## 3 システムの構築

- 3.1 施設管理者は、各部署において、業務を行ないながら感染対策担当者と協力して感染対策や情報の収集を行なう、看護師（リクナース）を配備する方がよい<sup>12</sup>（IIIB）。

## 4 教育、研修

- 4.1 感染対策担当者は、職員を対象として、施設全体あるいは部署や職種を限定して、定期的に院内感染対策に関する教育と実習を行なう<sup>13</sup>（IVA）。
- 4.2 感染対策担当者は、院内感染の増加が疑われた場合、あるいは確認された場合は、職員を対象として、施設全体あるいは部署や職種を限定して、院内感染対策に関する教育と実習を行なう<sup>14</sup>（IVA）。