

200726024A

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・一般 - 011)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 荒川 宜親

平成20(2008)年4月

平成19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」班 名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	荒川宜親	国立感染症研究所 細菌第二部	部 長
JANIS 研究 グループ 分担研究者	畝 博	福岡大学医学部 衛生学教室	教 授
	小崎繁昭	(社) 日本臨床衛生検査技師会	会 長
	北島博之	地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科	部 長
	小西敏郎	NTT 東日本関東病院	副院長
	鈴木里和	国立感染症研究所細菌第二部	主任研究官
	武澤 純	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 生体管理医学講座 救急・集中治療医学	教 授
	藤本修平	群馬大学大学院医学系研究科 生体防御学講座 細菌感染制御学	講 師
	宮崎久義	独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター	病院長
	松本哲哉	東京医科大学微生物学講座	教 授
	森兼啓太	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
	山口恵三	東邦大学医学部微生物・感染症学講座	教 授
吉田勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学教室	教 授	

区 分	氏 名	所 属	職 名
薬剤耐性菌 基礎研究 グループ 分担研究者	池 康嘉	群馬大学大学院医学系研究科 細菌感染制御学	教 授
	一山 智	京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学	教 授
	切替照雄	国立国際医療センター研究所 感染制御部研究部	部 長
	倉田 毅	富山県衛生研究所	所 長
	黒崎博雅	熊本大学大学院医学薬学研究部 構造機能物理化学分野	助教授
	後藤直正	京都薬科大学薬学部 微生物学教室	教 授
	山口恵三	東邦大学医学部微生物・感染症学講座	教 授
	山本友子	千葉大学大学院薬学研究院 微生物薬品化学講座	教 授
	和田昭仁	国立感染症研究所細菌第一部	室 長
結核研究 グループ 分担研究者	一山 智	京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学	教 授
	小林和夫	国立感染症研究所免疫部	部 長
	近藤信哉	東京都多摩北部医療センター小児科	部 長
	柴山恵吾	国立感染症研究所細菌第二部	室 長
	牧野正彦	国立感染症研究所病原微生物部	部 長
	松本智成	地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部	部 長

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者 の 研究協力者	加藤はる	国立感染症研究所細菌第二部	主任研究者
	柴田尚宏	国立感染症研究所細菌第二部	主任研究者
	山根一和	国立感染症研究所細菌第二部	主任研究者
	森茂太郎	国立感染症研究所細菌第二部	研 究 員
	木村幸司	国立感染症研究所細菌第二部	流動研究員
	和知野純一	国立感染症研究所細菌第二部	流動研究員
	朴 貞玉	国立感染症研究所細菌第二部	流動研究員
	川村久美子	名古屋大学医学部保健学科	助 教
	吉田理紗	医療技術学専攻	大学院生
	長野則之	船橋市立医療センター診療局検査科	臨床検査技師
	長野由紀子	国立感染症研究所細菌第二部	研究生
	稲松孝思	東京都老人医療センター感染症科	部 長
	安達桂子	東京都老人医療センター細菌検査室	主 任
	奥住捷子	獨協医科大学附属病院医療安全管理部 感染防止対策課	臨床検査技師
畑中公基	(財) 星総合病院中央検査科	臨床検査技師	

※分担研究者の研究協力者は各分担研究報告書に記載

## 目 次

### I. 総括研究報告書

荒川宜親	薬剤耐性菌等に関する研究	1
------	--------------	---

### II. 分担研究報告書

畝 博	Neonatal Intensive Care Unit における肺炎感染のリスク	11
小崎繁昭	臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤感受性検査の変動因子と精度管理に関する研究	16
北島博之	NICU における院内感染サーベイランス方法の改善および院内感染予防対策ガイドラインの作成について (第2報)	31
小西敏郎	手術部位感染 (SSI) サーベイランスにおける薬剤耐性菌の効率的かつ高精度のデータ収集方法のあり方に関する研究	49
鈴木里和	有効かつ効率的なサーベイランスシステム構築に関する研究	55
武澤 純	院内感染対策サーベイランス事業 ICU 部門における院内感染発生率の施設間の差異とその要因に関する研究	72
藤本修平	薬剤耐性菌情報等に関する情報伝達・解析システムの改良・強化	80
松本哲哉	検査部のデータを活用した耐性菌サーベイランスの検討	127
宮崎久義	薬剤耐性菌による感染症サーベイランスシステムを用いた薬剤耐性菌発生動向の監視体制のあり方に関する研究	131
森兼啓太	院内感染対策サーベイランスにおける解析結果の還元・提供に関する研究	139
山口恵三	「薬剤耐性菌等に関する研究」(JANIS 研究グループ) JANIS 検査部門と NHSN サーベイランスの比較	144
吉田勝美	集中治療室 (ICU) のリスク調整感染率に関する疫学的検討～サンプリングによる分母のデバイス装着人日の推計～	151
池 康嘉	バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に関する研究	156
一山 智	VRE の地域における感染制御～ <i>E. gallinarum</i> / <i>E. casseliflavus</i> +vanA/B の解析～	165

切替照雄	高度多剤耐性緑膿菌の院内感染対策に関する研究- - - - -	169
倉田 毅	地方衛生研究所における薬剤耐性菌等に関する 細菌学的、疫学的調査解析機能の強化に関する研究- - - - -	177
黒崎博雅	新型の薬剤耐性菌の耐性機構・立体構造の物理化学的解析とその耐性 機能ならびに立体構造に基づいた検出剤の分子設計に関する研究- -	198
後藤直正	多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , MDRP) の出現メカニズムに関する研究- - - - -	216
山口恵三	クラス D に属する $\beta$ -ラクタマーゼの検出法確立に関する 基礎的検討- - - - -	220
山本友子	肺炎球菌におけるマクロライド耐性機構の解析- - - - -	224
和田昭仁	高齢者医療施設に見られた <i>Clostridium perfringens</i> による集団下痢症の解析- - - - - ディスク法による肺炎球菌の 薬剤感受性測定に影響を与える因子の解析	227
一山 智	市中病院における多剤耐性結核患者管理体制の確立- - - - -	236
小林和夫	<i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) 特異的糖蛋白脂質抗原を 用いた肺 MAC 感染症の血清診断試作キットの多施設共同研究- -	240
近藤信哉	新たな小児のツベルクリン反応陽性基準作成- - - - -	242
柴山恵吾	非結核性抗酸菌の薬剤耐性に関する研究- - - - -	246
牧野正彦	多剤耐性抗酸菌感染症の治療法の確立の基礎研究- - - - -	254
松本智成	非結核性抗酸菌症、特に <i>Mycobacterium avium</i> 症における 薬剤耐性機序に関する研究- - - - -	259
武澤 純	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- - - - -	263
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	- - - - -	299
IV. 研究成果の刊行物・別冊・資料	- - - - -	302

I. 総括研究報告書  
(平成19年度)

## 薬剤耐性菌等に関する研究

主任研究者 荒川 宜親（国立感染研 細菌第二部）

### 研究要旨

先進諸国が発展途上国かを問わず医療現場ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)などの様々な薬剤耐性菌の蔓延やそれらによる感染症の発生が現実的な脅威となっている。本研究班では、国内の医療機関における主要な病原細菌における薬剤耐性の獲得状況や各種薬剤耐性菌の分離状況、それらによる感染症の発生動向を把握するために、平成 12 年より厚労省により実施されている「院内感染対策サーベイランス (JANIS)事業」の運用に関し検査部門、全入院患者部門、集中治療(ICU)部門、手術部位感染症(SSI)部門、新生児集中治療(NICU)部門などの各部門毎に、専門的な観点から支援を行なって来たが、平成 19 年 7 月より、参加施設の負担を軽減しかつ院内感染対策に有用な集計結果を還元することを目的として、JANIS 事業の大幅な改善を行なった。それとともに、新たな薬剤耐性機構を獲得した新型薬剤耐性菌の解析、さらにそれらの研究成果に基づいた、新たな検査法などの開発等を目指した多様な基礎的研究が推進された。また、抗酸菌における薬剤耐性や宿主応答などに関する基礎的研究を行った。一方、平成 19 年度の医療法の改正に伴い、国内の医療施設が院内感染対策のための「指針」などを作成することが義務付けられたが、それらを作成する際の参考となる「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 年度に本研究班で起草）の改定作業を引き続き行なった。

### 分担研究者（50 音順）

池 康嘉 群馬大学大学院 細菌感染制御学 教授  
一山 智 京都大学大学院医学研究科  
臨床病態検査医学 教授  
畝 博 福岡大学医学部 衛生学講座 教授  
北島博之 大阪府立母子保健総合医療センター  
新生児科 部長  
切替照雄 国立国際医療センター感染症制御研究部  
部長  
倉田 毅 富山県衛生研究所 所長  
黒崎博雅 熊本大学大学院 構造機能物理化学分野  
助教授  
小崎繁昭 (社)日本臨床衛生検査技師会 会長  
後藤直正 京都薬科大学薬学部 薬品微生物学 教授  
小西敏郎 NTT 東日本関東病院 副院長  
小林和夫 国立感染研 免疫部 部長  
近藤信哉 東京都多摩北部医療センター 小児科 部長  
柴山恵吾 国立感染研 細菌第二部 第四室 室長  
鈴木里和 同上 第一室 主任研究官  
武澤 純 名古屋大学医学部救急医学/集中治療部  
教授  
藤本修平 群馬大学大学院 細菌感染制御学 講師  
牧野正彦 国立感染研 ハンセン病研究センター  
病原微生物部 部長  
松本哲哉 東京医科大学微生物学 教授  
松本智成 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター  
免疫感染症学 部長  
宮崎久義 国立病院機構熊本医療センター 病院長

森兼啓太 国立感染研 感染症情報センター 主任研究官  
山口恵三 東邦大学医学部 微生物/感染症学 教授  
山本友子 千葉大学大学院微生物薬品化学 教授  
吉田勝美 聖マリアンナ医科大学 予防医学 教授  
和田昭仁 国立感染研 細菌第一部 第三室 室長

### A. 研究目的

近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)のみならず、多剤耐性緑膿菌(MDRP)などの各種の薬剤耐性菌が、各地の基幹病院や大学附属病院のみならず中小規模の病院においても、しばしば分離されるようになり、一部の医療機関では、複数の患者より同時に多数分離されるなど、院内感染の起因菌として問題となっている。医療施設内における薬剤耐性菌の伝播・拡散はそれらによる感染症の発症のリスクとなるため、それらの蔓延を防止するための対策が大きな関心事となっている。既に、1980 年代より欧米の医療施設において MRSA や VRE、基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)を産生する大腸菌や肺炎桿菌など様々な薬剤耐性菌が出現・蔓延し、我が国の医療施設においても 1990 年代に入ると MRSA が広く定着しはじめ、また 1990 年代の後半から VRE も各地の医療施設で散発的ではあるものの、院内感染症や血流感染症、術後感染症等の起因菌として分離されるようになり、1990 年代の後半からは、カルバペネム耐性を付与するメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)を産生する多剤耐性緑膿菌(MDRP)なども国内各地の



医療機関で検出されるようになり、これらの各種薬剤耐性菌の今後の蔓延が強く懸念されている。

このような状況に対処すべく、1990年代後半より、個々の医療施設では、院内感染対策委員会、感染制御チーム(ICT)が徐々に設置され、さらに感染管理のための職員が配置されるなど、医療施設内で医療行為に関連して発生する二次的な感染症、いわゆる院内感染症(病院感染症、医療関連感染症)を防止する為の様々な対策が講じられるようになった。

個々の医療施設における院内感染対策が実効あるものか否かは、各々の施設における薬剤耐性菌や感染症患者の発生動向を監視すること(施設内サーベイランス)により概ね把握可能である。同時に有効な対策を講じるためには、自施設における薬剤耐性菌の分離状況や院内感染症患者の発生動向と他施設のそれらとを相対的に比較対比し、自施設の状況を客観的に把握することが重要である。そこで、厚労省は平成12年度より「院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)」を開始し、本研究班は、その運営に対し専門的な観点からの助言や支援を行う事として研究活動を継続している。

また、本研究班では、同時に各々の分担研究者により、院内感染症の起因菌となりうる各種の病原細菌や抗酸菌における薬剤耐性機構の分子解析、および細菌に対する宿主応答などに関する様々な研究、さらに、医療施設が院内感染対策のための指針やマニュアルを作成する際に参考となる情報について文献を整理しつつ作成した「手引き」の改善など多面的な研究活動を行った。

## B. 研究方法

本年度の研究班では、JANIS事業の平成19年7月からの大幅な改善を目指し、「検査部門」、「集中治療部門(ICU)」、「全入院患者部門」、「手術部位感染症(SSI)部門」、「新生児集中治療部門(NICU)」の5つのサーベイランス部門において、JANIS提出データや集積方法、還元内容など種々検討を行なった。また7月以降、事業の円滑な運用のため、JANIS事業参加医療機関に対し様々な支援を行なった。

同時に、サーベイランスデータの質的向上を図る為、細菌検査、細菌の同定や薬剤感受性試験法の精度管理法の向上を目的として、昨年度に引き続き「臨床分離株の薬剤感受性成績調査および各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究」が(社)日本臨床衛生検査技師会の微生物研究班により行なわれた。さらに、我が国で分離された汎アミノ配糖体超高度耐性緑膿菌から世界で最初に発見されたプラスミド媒介性の16S rRNAメチレーズの情報を整理し、世界各国におけるこの分野の研究の発展に貢献することを目的として専用ホームページ[[http://www.nih.go.jp/niid/16s\\_database/index.html](http://www.nih.go.jp/niid/16s_database/index.html)]の作成を行なった。

また、臨床現場で患者より分離された様々な薬剤耐

性菌(抗酸菌を含む)について、それらの細菌が獲得した新たな耐性メカニズムに関する基礎的な研究を行なった。さらに、得られた研究成果に基づき、耐性菌の検査法の改善などが種々検討された。

一方、平成19年4月に改正された医療法により医療機関は院内感染対策のために「指針」を作成することが義務付けられたが、その際に参考資料となる「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」の原案(平成18年度に起案)について、平成19年度も、ワーキンググループを組織して改定作業が継続された。

## (倫理的側面での配慮)

JANIS事業で提出されるデータは、感染症の起因菌の種類や感受性試験結果、感染症患者のID、入院日、基礎疾患名、感染症名などの臨床情報の一部の情報に限られ、しかも患者IDは提出する医療施設の側で変換され、匿名化されて提出されるため、蓄積されたデータベースの情報から遡って逆に患者個人を特定することは技術的に不可能となっている。しかも、研究班でJANISデータを利用する場合は、各々の施設長の許諾を個別に得て実施している。尚、研究班外へのデータの漏出などが発生することのないよう、その取り扱いについては、データを格納するパソコンを鍵のかかる部屋に設置し、パスワードを設定し、管理者を限定する等十分な配慮と対策を行っている。

## C. 研究結果

### 1. JANIS事業の有効かつ効率的なサーベイランスシステム構築に関する研究 (鈴木里和)

平成12年に運用が開始された院内感染対策サーベイランス(JANIS)によって我が国の院内感染の現状把握およびその要因について検討がなされてきた。一方で旧システムは研究的側面が強くサーベイランスとしての実用性はやや劣る面が指摘されていた。平成19年にシステムの更新を行い、実用性を重視した新システムへと切り替え、さらに運用体制の整備をおこなった。サーベイランスマニュアルの改訂、サーベイランス判定基準の明文化、データ送受信体制の確立後、参加医療機関の募集により800以上の医療機関が参加するサーベイランスシステムへと整備された。今後は提出されたサーベイランスデータの精度管理や、サーベイランスの活用事例の集積を進め、我が国の院内感染対策に寄与するシステムになるべく改善を続けていく必要があると思われた。

### 2. JANIS研究グループにおける個別の研究成果

#### a. 検査部門サーベイランス研究グループ

(山口恵三先生)

検査部門サーベイランスでは、2007年7月の新システム移行後、国内における医療機関の各種耐性菌の分離頻度の平均値、中央値、パーセンタイルが明らかとなっている。一方、米国においても近年

NHSN(旧 NNIS)サーベイランスに「抗菌薬使用・耐性サーベイランス」が追加され、抗菌薬の使用状況と耐性菌の検出状況が明らかとなっていることから、国レベルでの耐性菌の分離頻度の平均値、中央値の比較検討が可能となった。今回は、そのパイロットスタディとして東邦大学医療センター大森病院の耐性菌の分離状況とNHSNサーベイランスの平均値、中央値を比較検討した。黄色ブドウ球菌におけるMRSAの分離頻度は、入院患者においてNHSNの平均値、中央値を大きく上回っていたが、外来患者ではNHSNの値とほぼ同じ値であった。大腸菌におけるLVFX耐性株の分離頻度は、入院患者、外来患者のいずれにおいてもNHSNの平均値、中央値を大きく上回っていた。緑膿菌におけるIPM耐性株の分離頻度は、入院患者、特にICU患者においてNHSNの平均値、中央値を大きく上回っていたが、MEPM耐性株の分離頻度はNHSNの平均値、中央値とほぼ同等であった。このように菌種によっては耐性菌の分離頻度がNHSNと大きく異なるものがあり、その要因となる抗菌薬の使用状況について比較検討していく必要があるものと考えられた。

#### b. 全入院部門サーベイランス研究グループ

(宮崎久義先生)

本分担研究班は、薬剤耐性菌による感染症サーベイランスシステムとして、国立病院機構(前国立病院グループ)の中から研究協力者を募り、薬剤耐性菌による感染症患者情報の収集を1998年7月から開始し、分析結果を参加施設に還元するシステムを構築し、その成果を報告してきた。

システムの構築に当たっては当初7施設の協力のもとに開始し、順次参加施設が増加し、2007年度となってから52施設まで増加した。

調査対象菌種はMRSA、PRSP、多剤耐性緑膿菌、メタロ-β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌、VRE、VRSA、その他危険な薬剤耐性菌である。

2000年7月から2007年9月までを全調査対象期間とし、2000年7月から2005年12月を前期、当研究期間である2006年1月から2007年9月までを後期とし、調査比較を行ったが、大きな変動は見られていない。

今後のサーベイランスの精度向上を目的とした研究班会議を開催し、協力施設間の意思疎通を図り、監視体制のあり方について検討課題を整理した。さらには新規参加施設への対応及び、施設間のデータの差異にも注目し、引き続き協議する。

#### c. ICU部門サーベイランス研究グループ

(武澤 純先生)

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業のICU部門に参加した研究班のICUを対象として、施設間の院内感染発生率の差異とその要因について検討した。院内感染の発生率は全体として5%台で推移しているが、2005年にはやや低下傾向を示し

ていた。院内感染全体の約4割は耐性菌による感染であった。院内感染発生率は施設によりバラツキがあり、特に症例数が少ない施設においてバラツキが大きい傾向が認められた。発生率の高い施設は一貫して高い発生率で推移していたが、2005年にはこれらの施設における発生率が低下しており、院内感染対策サーベイランス事業への参加が院内感染対策の改善に影響を与えている可能性が示唆された。一方、発生率の非常に低い施設も認められ、提出データの精度にバラツキがある可能性が示唆された。これは感染症の判断基準に関する施設間の解釈の相違などが影響している可能性がある。

#### d. 手術部位感染症(SSI)研究グループ

(小西敏郎先生)

1998年より日本環境感染学会JNIS委員会が中心となって進めてきたわが国のSSIサーベイランスは、2002年7月からは厚生労働省JANIS事業へと発展した。そのため2002年10月にSSIサーベイランス研究会が発足し、JANIS事業をサポートし、SSIサーベイランスの普及と質の向上を目指して活動している。

2006年12月までの全国集計では、89施設から総計77138例のデータが提出され、SSIは6751例に発生し、発生率は8.75%であった。

本研究ではSSI発生に関する本邦の全国集計データを報告するとともに、NNISリスクインデックスを本邦のSSIデータに適用することが妥当であること、本邦での直腸手術と結腸手術のSSI発生率の違いに関する検討が米国NNIS(NHSN)システムの改変に寄与したこと、および本邦でのリスク調整に本邦の手術時間を用いることが妥当であることを明らかにした。

#### e. NICU部門サーベイランス研究グループ

(北島博之先生)

NICUにおける院内感染サーベイランスの目的はNICU部門における院内感染症(敗血症・肺炎・髄膜炎・腸炎・皮膚炎・その他)とその起炎菌(MRSA・MSSA・CNS・緑膿菌・GMR・カンジダ・その他)に関して経年的に調査を行い、参加施設における出生体重別・感染症別・起炎菌別の感染症発症状況を全国平均と比較して評価することである。平成19年度には入力・出力方法を改善するために、以下のような変更を行った。現在各病院独自の判断で疾患診断を行い入力することになっているが、入力方法を、我々の開発してきたNICU230に準拠する診断項目をエクセルソフトで開発し、同じく出力データもエクセルで自動化することができることを確認した。

NICU院内感染予防対策ガイドラインの作成に関しては、従来の研究班協力者の医師と共に働く看護師チームだけでなく、新生児看護学会標準化委員会・院内感染対策医師(ICD)や看護師(ICN)の参加を得て、一項目ずつ検討を重ねることで改善さ

れつつある。各研究協力者の報告を末尾資料として掲載する。

#### f. NICUにおける院内感染のリスク評価

(畝 博先生)

NICU 感染症サーベイランスのデータを用いて、入院患児 7,958 人を分析対象として NICU における肺炎感染と Ventilator 使用との関係について検討した。出生時体重別・Ventilator 使用有無別に肺炎感染率をみると、出生時体重が低い程、また、Ventilator を使用している者程感染のリスクが高い傾向が認められた。

Ventilator 使用期間別にみた肺炎感染のリスクを多変量解析により検討した結果、Ventilator の使用期間が 30 日未満では肺炎感染のリスクの上昇は認められなかったが、Ventilator の使用期間が 30 日以上になると、肺炎感染のリスクは急上昇した。これは、Ventilator の使用期間が 30 日以上になると、再挿管を行うケースが多く、再挿管の操作が感染のリスクを増加させるためと考えられた。

#### g. 集中治療室 (ICU) の院内感染率の比較検討

(吉田勝美先生)

複数の施設の感染率を比較するうえでリスク調整は欠かせないが、毎日のデバイス装着状況の調査は現場のスタッフの負担になる。本研究では、標本期間のデバイス使用比をもとにデバイス装着人日を推計する方法を応用して、各施設・月のリスク調整感染率を推計できるか検討した。デバイス装着人日の推計値とリスク調整感染率の推計値はいずれも実測値との有意な相関 ( $p < 0.001$ ) をみとめ、標本期間を初～7 日の 7 日間とした場合の相関係数は 0.9 以上と 0.8 以上で最大であった。実測値からの乖離が大きい施設・月を減らし、推計の精度を向上するために、サンプリングの方法の工夫が今後の課題である。

#### h. 解析データのフィードバックと活用

(森兼啓太先生)

厚生労働省事業「院内感染対策サーベイランス」のホームページに対する 2006 年 9 月から 2007 年 8 月までのアクセスログに関する解析を行なった。全体の総訪問件数は 109,208 件であり、期間中一貫して件数は増加した。部門別では検査部門へのアクセスが多かった。季報・年報の閲覧に関しては、すべての部門において最新のデータにアクセスが集中していた。最新のデータが公開されると、すでに公開されていたそれ以前のデータへのアクセス件数が急激に低下していた。昨年の研究で、解析結果をまとめてアップするのではなく、逐一アップすべきであると提言した。解析結果に基づいた還元情報の点検を頻繁に行なうようにはなっていたが、最終承認の段階に障害があり、随時アップする体制にはなっていない。本アクセス解析を通じて、事業におけるフィードバ

ックに関して、解析結果を迅速にホームページ上へアップする点の改善が必要と考えられた。

#### i. 電子化 (電算化) による感染対策の精度・効率の向上

(藤本修平先生)

2000 年代も後半に入ったが、新規抗菌薬開発は依然低調で回復の兆しが無い。一方、多剤耐性菌、高度耐性菌、新規耐性菌による病院内感染事故が多発するようになってきている。新規抗菌薬への依存を軽減した院内感染対策を行うため電子化による院内感染対策の高精度化と効率化を図ることを目的に研究を行った。①菌の異常集積自動検出の警告スコアを一定期間(例:月)ごとに加算した「警告スコア累積」を利用し、院内感染を防止するために必要な対策(例:便の扱いに注意)を提示できることを示した。②電子化システムの開発、維持、普及、運用、利用の問題点を調査した。感染対策の実施が目的化している事が新たな問題として明らかになった。電子化システムに対する投資を含めて感染対策にかかる経費の損益分岐点を、院内感染による逸失利益の減少と積極的被害である院内感染による医療費増の減少の和によって求めることが合理的である事を示した。③研究の成果を SHEA、ICAAC で発表するとともに、複数の大学、研究所においてセミナーを開き、本研究の国際的な位置付けを明確にした。④研究の成果を厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業のシステム更新に応用した。⑤JANIS 検査部門 (JANIS Clinical Laboratory Subdivision ; JCLS) 関連マスターの OID 公開にめどをつけた。耐性菌定義、問題菌、ベースラインレートなどを標準形式のメッセージとして公開する方針にコンセンサスを得た。⑥知的財産権の確保を行った。感染対策の電子化は、確実に成果を上げており、基盤の整備も進んでいる。今後、病院内感染症対策システムの普及、同市場の活性化、当該分野の研究者の増加を期待したい。

#### j. 細菌検査、薬剤感受性試験等の精度管理に関する研究

(小崎繁昭先生)

我々は、全国の協力施設における主要検出菌の薬剤耐性率について集計し、年次推移を報告してきた。併せて、薬剤感受性成績が集計単位により差が認められることを報告し、その変動因子について検討してきたが、原因の多くはカテゴリー変換の判定基準の誤りと思われた。判定基準の誤りは①判定値設定が測定機器独自のもの、②施設独自のもの、③他菌種の判定値の使用などであった。今後は正しい判定基準を使用することの指導が必要である。また、近年多くの施設から問題提起されている *S. pneumoniae* における PRSP 率について、50 施設から *S. pneumoniae* 約 400 株を収集し、MIC 値の再測定を行った結果、MIC 値が高めに測定される測定機器が明らかになった。また、PISP と PRSP の境界付近での MIC 測定値の差が、PRSP 率に大きな影響を

与えていることが明らかとなった。さらに、臨床上重篤な髄膜炎起因菌株を収集し、分離頻度や薬剤耐性率について集計を行った。

これらの研究結果は、日常検査成績の精度管理が困難とされている微生物検査の精度管理法として活用できるように詳細な集計・解析方法を構築する必要がある。髄膜炎起因菌の集計は臨床上有用な情報として報告体制の構築が望まれる。

#### k. 検査部のデータを活用した耐性菌サーベイランスの検討 (松本哲哉先生)

中小規模病院を対象として作成された標準感染監視システム (SHIPL) を、東京医科大学と3つの関連施設に導入し、平成19年度は施設間のネットワークを活用して、本システムの検証を行った。その結果、耐性菌のサーベイランスをより効率的に行うためプログラムの一部改訂を行ったが、具体的に本システムを各施設で感染対策に利用するにあたってはさらにプログラムの改訂や運用面での課題があることが明らかとなった。

さらに感染症診療の地域連携を目指して、東京医科大学、慶応義塾大学医学部、東京女子医科大学の3大学が中心となって「新都心感染症研究会」を設立し、平成20年2月に第1回目の会を開催することができた。

### 3. 耐性菌基礎研究グループの研究成果

#### 1. 日本で分離された VanB 型バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) について (池 康嘉先生)

1999年日本で最初のバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) による院内感染例より分離された VRE を解析した。分離された VanB 型 *E. faecalis* 菌 19 株のうち PFGE で 18 株は同一株であった。18 株の *vanB* 遺伝子は接合伝達性プラスミド上に、1 株は染色体上に存在した。18 株の中で代表株 NKH16 を選び詳しく解析した。

*E. faecalis* NKH16 (VanB) は、プラスミド MG220 (106kbp) と MG2201 (70kbp) を保持していた。pMG220 は VanB2 (Tn1549, 33,805bp) をコードし pMG2201 はエリスロマイシン耐性 (Em) と  $\beta$ -hemolysin/bacteriocin (cytolysin) をコードしていた。それぞれのプラスミドは液体培地中で高頻度 (供与菌当たり  $\sim 10^4$ ) で *E. faecalis* 受容菌に接合伝達するフェロモン反応性プラスミドであった。pMG2200 は新型バクテリオシン Bac41 もコードしていた。pMG2200 は各種の接合伝達性プラスミドの各種の遺伝子から成るモザイク様巨大プラスミドで、VanB 遺伝子を拡げる役割をすることが解った。

#### m. テリスロマイシン耐性肺炎球菌の解析 (山本友子先生)

テリスロマイシン (TEL) はマクロライド高度耐性菌にも有効なケトライド系抗菌薬で、マクロライド耐性肺炎球菌性肺炎の治療に使用されてきたが、既

に欧米では TEL 高度耐性肺炎球菌が分離・報告されている。わが国においても、耐性菌の出現と増加が懸念されていることから、国内の肺炎球菌のケトライド耐性化の現況を明らかにし、ケトライド耐性機構とマクロライド高度耐性機構を検討した。昨年度に引き続き、2005年に国内の医療機関で分離された肺炎球菌 103 株についてマクロライド・ケトライド耐性を調査した結果、67%がマクロライド耐性を示し、その中の 35%が高度耐性菌であった。TEL 耐性菌は含まれていなかった。人為的に選択した TEL 耐性株の解析により、23S rRNA の変異と riboprotein L22 の変異の蓄積により TEL に高度耐性化することが明らかとなった。マクロライド不活化酵素遺伝子 *ereA/B*、*mphA* は、黄色ブドウ球菌をはじめ多くの菌種で報告されているが、現在のところ肺炎球菌には見出されていない。そこで、臨床分離肺炎球菌 257 株を対象に *Mycrococcus luteus* を指示菌とした Bioassay 法を用いて、マクロライド不活化型耐性菌の検索を行なったところ候補 1 株が見出された。

#### n. 多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRP) の出現メカニズムに関する研究 (後藤直正先生)

多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MDRP) の出現は臨床で大きな問題となっている。私どもはすでに、MDRP を含む緑膿菌臨床分離株の multilocus sequence typing (MLST) 分子系統解析から、MDRP には系統的に異なる少なくとも 4 つのクラスター (C1-C4) があることを明らかにした。今回、MDRP クラスターの耐性機構の相異について解析し、次の結果を得た。1) MDRP の 86% で O p r D が欠損していたが、クラスター間の偏りは見られなかった。2) Mex の発現程度と *gyrA* および *parC* の変異がクラスター間で異なっていた。すなわち、C2 や C4 クラスターでは Mex システムの高発現とキノロン標的遺伝子の 2 重変異が、一方、C1 や C3 クラスターでは Mex システム発現は野生株程度であったが、キノロン標的遺伝子では 3 重変異が観察された。これらの結果から、MDRP での発生系統は異なることが示唆された。

#### o. 新型の薬剤耐性菌の耐性機構・立体構造の物理化学的解析とその耐性機能ならびに立体構造に基づいた検出剤の分子設計に関する研究

(黒崎博雅先生)

IMP-1 メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼの結晶構造において、その活性中心には 2 つの Zn(II) イオンが存在する。しかしこれまで溶液中での Zn(II) イオンの動的挙動の情報は、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼの基質認識ならびに加水分解機構を解明する上で極めて重要であるにもかかわらず未だ不明である。本研究では、IMP-1 のアポ酵素の調製法の確立と溶液中での Zn(II) イオンの動的挙動を UV-Vis、MCD

ならびに XAFS 解析により明らかにすることを目的とした。結果として、IMP-1 アポ酵素の調製法の確立に成功し、このアポ酵素を用いて単核 Zn(II)-IMP-1 酵素を調製したのち XAFS 解析を行った結果、Zn(II)イオンは IMP-1 の活性中心の Zn1、Zn2 の両サイトに7:3の割合で分布することを明らかにした。

つぎに、基質認識が拡大した大腸菌由来の三残基欠損型 AmpC  $\beta$ -ラクタマーゼの X 線結晶構造解析を行った。三残基欠損型 AmpC 酵素はこれまで知られている大腸菌由来の AmpC  $\beta$ -ラクタマーゼの基質特異性とはまったく異なっていると報告されている。その原因を構造学的に明らかにするために結晶化と X 線結晶構造解析を行った。

その結果、1.7Å の分解能で構造決定することができた。決定した構造から、問題の三残基欠損したアミノ酸残基(Gly286、Ser287、Asp288)周辺の Asn289~Leu293 領域で著しい構造変化が起こっていることを明らかにした。この構造変化が酵素活性ポケットに大きな空間を与え、基質特異性に変化を与えていることを明らかにした。

#### p. 高度多剤耐性緑膿菌の院内感染対策に関する研究 (切替照雄先生)

我が国の医療施設における高度多剤耐性緑膿菌の実態と有効な感染対策を明らかにすることを目的として、分子疫学解析、アンケート調査及び迅速診断法の開発を実施した。具体的には、アンケート調査等をもとに、高度多剤耐性緑膿菌による感染事例を調査し、多発事例に関しては菌株を収集し、薬剤耐性遺伝子等の感染拡大因子探索を試みると共に、分子疫学的情報からの感染伝播様式を考察した。その結果、過去に宮城県で流行した高度多剤耐性緑膿菌クローン、IMCJ2 型多剤耐性緑膿菌が、東京都、茨城県、千葉県、神奈川県、広島県で分離されることを見出した。また、本研究から新たに IMCJ2 型の亜型を見出した。さらに、高度多剤耐性緑膿菌流行株を同定するための迅速簡便診断法(凝集法)を開発し、実用化に向けて、現在多施設における評価試験を実施している。

#### q. 地方衛生研究所における薬剤耐性菌等に関する細菌学的、疫学的調査解析機能の強化に関する研究 (倉田毅先生)

平成 19 年 4 月より改正医療法が施行され、医療機関に対し、薬剤耐性菌等による院内感染の防止が義務付けられ、この中で「地方衛生研究所」への期待が大きくなりつつある。平成 18 年度は、耐性菌に関する調査解析機能強化について地方衛生研究所(以下、「地衛研」)に対してアンケート調査を行い、平成 19 年 7 月の微生物技術協議会で報告した。しかし、地衛研が持っている薬剤耐性菌に関する情報、知識は少なく、どの程度対応できるかという不安を持っている現状が明らかとなった。本研究では、研修会開催を視野にいたした今後の計画を立案するた

めに新たなアンケート調査を行った。その結果、同定技術や遺伝子解析技術の研修の必要性、および標準株の整備は勿論であるが、医療機関から直接の検査依頼ではなく、行政検査であれば、菌種にかかわらず検査を受けやすいという意見が多く寄せられた。これは、地衛研と関係機関との明確な連携システム必要であることを示唆している。

#### r. Clostridium perfringens および肺炎球菌の薬剤感受性試験法に関する研究 (和田昭仁先生)

##### 1. 高齢者医療施設に見られた Clostridium perfringens による集団下痢症の解析

高齢者医療施設の異なる 2 つの病棟で異なる時期に下痢症例数の増加が観測された。下痢症患者から採取した便検体から、高頻度に *C. perfringens* 由来エンテロトキシン(CPE)を検出され、他の下痢原性細菌は分離されなかったことから、2 つの下痢症例数の増加は CPE 産生性 *C. perfringens* による腸炎集団発生によるものであると判断した。この腸炎集団発生症例及び同期間に発生した弧発性下痢症例から分離された *cpe* 遺伝子陽性株は、共通の 75 kb プラスミド上に *cpe* 遺伝子をもつこと、これらの分離株は *tra* 領域を持つことが判明した。腸炎集団発生と弧発性下痢症を引き起こした *C. perfringens* では、*cpe* 遺伝子を持つ 75 kb プラスミドが接合により水平伝達している可能性が示唆された。

##### 2. ディスク法による肺炎球菌の薬剤感受性測定に影響を与える因子の解析

PSSP10 株、PISP7 株、PRSP3 株をもちい、オキサシリン、セフトキシム、セフィチゾキシム、セフポドキシム、セフチブテンを含有したディスクが、 $\beta$ -ラクタム剤、特にセファロスポリンに対する感受性の測定に使用できるか否かを調べた。オキサシリンディスクとセフチブテンディスクの阻止円直径は良好な相関が得られ、共に 0 mm、1-19 mm、 $\geq 20$  mm のカテゴリーが可能であったが、他のディスクでは阻止円直径のカテゴリーは困難であった。これらのディスクによるカテゴリーの結果は、セフトキシムの MIC と相関が見られた。阻止円径 19 mm 以下を示した菌のペニシリン結合たん白 PBP2x には、ペニシリン結合ドメインよりも N 末端側に特異的変異が見られた。

##### s. クラス D に属する $\beta$ -ラクタマーゼの検出法確立に関する基礎的検討 (山口恵三先生)

クラス D に属するカルバペネマーゼ産生 *Acinetobacter baumannii* が院内感染の原因菌の一つとして、日本を除くアジア諸国や欧米で大きな社会問題となっている。昨年は、特異的阻害剤を利用した検出法の確立を試みたが、菌体内移行性が悪いことなどの理由から検出法の確立には至らなかった。そこで、本年度は、酵素の大量産生系を構築し、得られた標品を来年度以降の検出系の確立に供することにした。定法では、OXA-23 を除くクラス D に属

するβ-ラクタマーゼの大量発現系を構築することはできなかった。OXA-23を除く酵素はシグナルペプチドを削除して細胞質内に発現させることにより、酵素の大量取得が可能になると考えられた。また、臨床材料から分離された約20%の*A. baumannii*がOXA-23をコードする遺伝子を保有していた。このことは本邦でもクラスDに属するカルバペネマーゼ産生*A. baumannii*が出現する可能性を強く示唆しており、早急にOXA型カルバペネマーゼ産生菌を検出する方法の確立が必要であると考えられた。

#### t. VREの地域における感染制御～

##### *E. gallinarum* / *E. casseliflavus* + VanA/Bの解析 (一山 智先生)

2007年度よりアクティブサーベイランスの実施や保菌情報の共有など対策の強化をはかった結果、流行の主体であったVanA/*E. faecium* (EfmA)の検出施設/株数は減少したが、VanB/*E. faecium*が新たに増加傾向を示した。検出施設数は減少傾向であり地域での感染予防策が一定の効果を示したものと考えられたが、さらに多くの施設による地域ぐるみの感染予防策の周知徹底が必要と考えられた。また、稀なVREであるVanA/*E. gallinarum* (EgA)が計6施設から検出され、PFGE解析では菌株の類似性が示唆され、Pathogenic Island (PAI) Tn1546の解析では、当初流行したEfmAからのプラスミド伝播が示唆された。疫学調査結果より、EgAの流行については施設内でのEfmAからのプラスミド伝播の他に、施設間伝播も発生しているものと考えられた。

#### 4. 抗酸菌研究グループの研究成果

##### u. 非結核性抗酸菌の薬剤耐性に関する研究

(柴山 恵吾)

この研究では、*Mycobacterium avium*の薬剤耐性メカニズムについて、薬剤排出に焦点をあてて解析を行った。<sup>3</sup>Hラベル Clarithromycin(CAM)およびプロトンポンプ阻害剤の CCCP を用いた実験により *M. avium* は薬剤排出活性を持つことが明らかになった。現在、他の薬剤についても検討を進めている。

ゲノム上で薬剤排出蛋白をコードすると予想される遺伝子をクローニングし、*M. smegmatis* で発現させたところ、いくつかの遺伝子で複数の薬剤のMICが2-4倍上昇することが分かった。現在、実際の耐性との関係について解析を進めている。

これらの解析の中で、臨床分離 *M. avium* 株において薬剤排出蛋白をコードする遺伝子の上位に新しい Insertion Sequence(IS)を見出した。この IS は *M. smegmatis* で報告されている IS1549 と高い相同性を持つものだった。現在この IS の薬剤耐性への関与について解析を進めるとともに、分子疫学マーカーとしての利用法も検討している。

##### v. 多剤耐性抗酸菌感染症の治療法の確立の基礎研究 (牧野正彦先生)

結核菌の排除・殺りく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、活性化 CD4<sup>+</sup> T 細胞が産生する IFN-γ や、CD40-CD40L を介したマクロファージ-CD4<sup>+</sup> T 細胞相互作用によって調節されていると考えられている。

本年度は、マクロファージの NO 産生誘導機構を検討した結果、

①CD4<sup>+</sup> T 細胞と相互作用した BCG 感染マクロファージは即時に NO 産生を誘導できること、

②この相互作用によって産生される NO 産生には IFN-γ 及び CD40-CD40L の会合は必須ではないこと、

③BCG は感染後期にマクロファージの NO 産生を弱いながら誘導できることを明らかにした。

以上の結果より、BCG 感染マクロファージには CD4<sup>+</sup> T 細胞との相互作用によって誘導される即時型の NO 産生機構と TLR を介した BCG 認識による遅延型の NO 産生機構が存在する可能性が示唆された。

##### w. 新たな小児のツベルクリン反応(ツ反)陽性基準作成 (近藤信哉先生)

ツ反陽性カット・オフ値を硬結5mmとした場合、ツ反判定の感度と特異度を求めた。まず、結核発病小児275名の診療録を調べて得たツ反硬結値の分布を検討し、陽性カット・オフ値を硬結5mmとした場合の判定の感度を求めた。275名中14名においてツ反硬結はBCG接種の有無にかかわらず0mmであった。他の261名のツ反硬結は正規分布類似の分布をした。両者には分離が認められ、カット・オフ値を硬結5mmとした場合の判定の感度は95%であった。次いで、0歳時にBCG接種目的でツ反検査を受けた84名の児の母子手帳からツ反反応径を得て特異度を求めた。発赤か硬結かは不明であるが、ツ反判定値は84名中83名において5mm未満であった。数字を硬結としても、カット・オフ値を硬結5mmとした場合の判定の特異度は99%であった。これ等の結果は硬結5mmがBCG接種の有無にかかわらず、小児におけるツ反陽性判定のカット・オフ値であることを示唆する。

##### x. 市中病院における多剤耐性結核患者管理体制の確立 (一山 智先生)

QFT実施のSLE患者39例中、陽性1例、判定保留1例、陰性25例、判定不可12例(30.7%)となった。これに対して、他の膠原病患者では、判定不可例は131例中1例(RA症例)にとどまった。QFT判定不可の12例は、すべてMitogen刺激が0.5未満であったが、2例では、ControlでIFNγの上昇を認めており、免疫異常が示唆された。判定不可例では、判定可能例と比較して、免疫抑制治療の内容にあきらかな差は認めなかったが、末梢血リンパ球数は判定不可群においてやや低値をとり、SLEの活動性指標では、有意に高値をとった(14.9:8.3)。

このことより判定不可の成因は主として原疾患の免疫異常にもとづくものと考えられた。ツ反は両群とも1例をのぞき陰性となった。

y. 非結核性抗酸菌症、特に *Mycobacterium avium* 症における薬剤耐性機序に関する研究  
(松本 智成先生)

18ヶ月加療後に再排菌した nodular bronchoectasis 病変を伴う1症例は VNTR パターンが異なっていた。他の慢性持続排菌症例では、空洞形成型肺病変以外の *M. avium* 症においても VNTR パターンが保たれていた。また、これらの症例中に CAM 薬剤感受性が変化した症例も含まれていたが VNTR パターンは同一で、しかも特に肺病変が進展した病型では CAM に対して、一例が感受性が変化し、一例が耐性のままで、残りが感受性のままであり、全て VNTR パターンは同一であり、感受性が変化しても VNTR は同一であった。

Virginie 等の VNTR と西森等の VNTR を比較した。Virginie 等の VNTR は 8 領域であり西森等の VNTR の 16 領域に比較し解析領域が少なく改造度も低かった。しかしながら、Virginie 等の VNTR と西森等の VNTR の領域を組み合わせる事により解像度の上昇が認められた。

また、系統樹解析を行うと、VNTR において同一の菌株があり、しかも VNTR にて近縁の集団が2種あることが示唆された。

z. *Mycobacterium avium* complex (MAC) 特異的糖蛋白脂質抗原を用いた肺 MAC 感染症の血清診断試作キットの多施設共同研究 (小林和夫先生)

*Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症の血清診断に関し、試作キット (TAUNS Laboratory、静岡) を作成し、有用性を多施設 (独立行政法人国立病院機構刀根山病院、近畿中央胸部疾患センター、埼玉医療センター、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター、学校法人自治医科大学、医療法人篤友会坂本病院) で、肺 MAC 感染症、無症候性 MAC 感染症、肺結核、その他の肺疾患 (慢性閉塞性肺疾患、特発性間質性肺炎、肺癌、細菌性肺炎、肺サルコイドーシス、気管支拡張症)、健常者を対象疾患として評価した。肺 MAC 感染症において血清抗 GPL 核抗体を検出する試作キットは感度：84.3%、特異度：100%を示した。病型では、「結節/気管支拡張型」>「線維空洞型」であり、かつ、赤沈値や病変の広がり抗体価は正相関を示した。MAC 感染症の血清診断試作キットは1) 迅速診断 (所要：約3時間)、2) 鑑別診断や3) 活動性の評価に有用である。加えて、血清診断は体外診断のため、非侵襲性、安全である。

5. JANIS 事業の集計結果の点検と公開

各サーベイランス部門毎の集計結果 (季報、年報) について定期的に点検を行い、「院内感染対策中央

会議」での確認を得た上で、ホームページ [<http://www.nih-janis.jp/>] を通じて一般に公開した。  
(全員)

6. 院内感染対策のためのガイドライン作成のための手引きの作成 (武澤 純先生、他)

平成19年の医療法改正に対応すべく、各医療機関が院内感染対策のための「指針」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 として、平成18年度に起案した「手引き」(Ver. 4.0)について、引き続き、内容の追加や点検などを行ない、末尾に示す「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」(Ver. 5.0)を作成し HP を通じて一般に公開した。

D. 考察

国内の医療機関でも MRSA に加え VRE による院内感染が発生するようになったことを受け、平成12年より厚労省の「院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS 事業)」が開始された。当時は、大学附属病院や地域の拠点病院、基幹病院であっても、院内感染対策委員会や感染制御チーム (ICT) が組織されていないところも多かったが、JANIS 事業の発展とともに、徐々に多くの医療機関で院内サーベイランスの実施や院内感染対策委員会の設置、ICT の活動も活発となって行った。しかし、これまでの JANIS 事業では、参加施設におけるデータ提出の負担や還元するデータが、そのままでは、院内感染対策に使用しづらい物であり、改善が求められて来た。そこで、平成19年7月からは、これまでの方式を抜本的に見直し、参加施設から提出を求める情報を絞り込むとともに、還元する集計解析結果は、数値を羅列した図表ではなく、視覚的に理解しやすい「箱ヒゲ図」として極力還元する形式に大幅に改善した。これにより、個々の参加施設は、参加施設全体に占める自施設の位置が一目瞭然となり、参加医療機関は、対策の必要性の有無を理解しやすくなった。また、種々のデータの経時的変化が分かるよう、折れ線グラフなどを用いた還元図表も作成することとなり、その結果、個々の参加施設が、自己の施設における薬剤耐性菌の分離状況や感染症の発生動向の推移を他施設と相対的に把握し、対策の必要性を理解しやすくなったと考えられる。

JANIS 事業で報告を求めているデータには、感染症の発生状況も含まれている。感染症か保菌かにより、治療方法は大きく異なるが、院内感染対策上は、感染症患者であっても保菌患者であっても、周囲の患者への耐性菌の伝播・拡散を防止する観点からは対処の方法は基本的には同じである。感染症の患者について報告を求めている全入院患者部門や ICU、NICU、SSI 部門では、特に正確な感染症の診断と報告が JANIS 事業の精度の向上とともに、医療現

場における適切な対策や診療にも不可欠である。そのため、平成 20 年度には、研究班として、感染症の診断や報告が正しく行なわれているか否かを確認検証するため、平均より逸脱したデータを報告している参加施設などに赴いて、調査をすることを計画している。

国内施設では、MRSA は既に広く蔓延し、全入院患者部門での集計結果では、その罹患率は、数%である。しかし、欧米で流行している VRE は、近畿地区や関東地区の一部の医療機関でアウトブレイクが発生しているものの、全国的には「未だ稀」な状況が続いており、JANIS の検査部門などのデータから見ても「VRE は調べればどこにでもいる」という状況ではないという認識が現状では適切であろう。したがって、万一 VRE が入院患者より検出された場合は、今の日本の現状では、迅速な保菌調査（便スクリーニングなど）による正確な保菌者の把握とその情報に基づいた適切かつ実効ある伝播防止対策の実施が重要である。

国内で認可されている抗菌薬の中に有効性が期待できる抗菌薬が殆どない多剤耐性緑膿菌は、エンドトキシンを産生するため、敗血症などを引き起こした場合、セラチアなどと同様に患者がショックや多臓器不全などを引き起こし死亡する危険性が高いことから、VRE より病原性や臨床的危険性が高い耐性菌と考えるべきである。しかし、幸いなことに、国内の医療施設では、多剤耐性緑膿菌の分離やそれによる感染症の発生は、未だ稀な状況となっている。ただし、一部の大学附属病院などの特定機能病院や地域の基幹病院、拠点病院などの急性期医療施設において、多剤耐性緑膿菌の分離頻度が高い施設も散見されている。そこで、JANIS 事業では、ホームページなどを充実し、多剤耐性緑膿菌を含む様々な耐性菌に関する情報を提供する機能を充実する必要がある。

一概に薬剤耐性菌といっても MRSA や VRE から最近、国内各地の医療機関で問題となっている MDRP、さらに北米地域で広がっている、フルオロキノロン耐性の強毒型 *Clostridium difficile* など、多種多様である。また、我々が最近発見した汎アミノ配糖体超高度耐性に関与する 16S rRNA メチレーゼを保有する緑膿菌や他のグラム陰性菌が世界各地から報告されるようになってきている。さらに、プラスミドにより媒介されているフルオロキノロン耐性遺伝子が、少なくとも 3 系統発見されており、今後、新たな耐性機構を獲得した新型耐性菌の出現や蔓延が十分予想される。これらの、薬剤耐性菌は、多種多様な耐性遺伝子や耐性機構を獲得し耐性を示すため、それらの解析には、高度の分子生物学的知識や解析技術が必要となっている。したがって、薬剤耐性菌の研究には、ガンや免疫、細胞内シグナル伝達機構などの諸研究と同様に薬剤耐性菌の種類毎に十分な研究が行えるよう、研究費の充実が必要であり、ま

た、同時に薬剤耐性菌の研究に従事する若手研究者の育成が急務となっている。

抗菌薬における薬剤耐性の機構については、徐々に解明されつつあるものの、*Mycobacterium avium* などの非結核性抗酸菌における薬剤自然耐性のメカニズムには未知の部分も多いため、さらなる研究の推進が必要であるが、国内では、耐性獲得の分子機構を掘り下げて研究する研究者が少ない。アフリカ地域など海外では、リファンピシンやイソニアジドのみならずその他の複数の抗結核薬に耐性を獲得した超耐性結核菌(XDR-TB)の増加や蔓延が発生しており、この分野への研究費の充実などの政策的誘導が必要と考える。

感染症法では、医療機関に対し MRSA や VRE、MDRP など 5 種類の薬剤耐性菌による感染症患者が発生した場合、報告義務を科しており、また、平成 19 年 4 月に改定された医療法ではその施行規則で院内感染症の防止努力が医療安全の観点から全ての医療機関に義務付けられた。このことは、院内感染対策について、行政がこれまで以上に積極的に取り組み、院内感染症の低減化のため、医療機関を支援、指導することが必要になったことを意味している。このことについては、同時に発出された、自治体向けの医政局指導課長通知にも明確に示されている。自治体における病原体や耐性菌の試験や検査は、地方衛生研究所により担われているが、今回の研究班の調査によれば、多くの地方衛生研究所では、薬剤耐性菌の解析や検査の重要性を認識しつつも、人員や設備、経費などの面で、様々な制約があることを把握する事ができた。薬剤耐性菌の問題は、院内感染症の起因菌のみならず、サルモネラやカンピロバクターなどの食中毒菌などでも問題となっていることを考えると、地方自治体における病原体検査の実務を担う地方衛生研究所において薬剤耐性菌の型別や薬剤耐性機構の解析などが十分に実施できるよう、検査体制の整備と充実が急務となっている。

## F. 健康危険情報

近年、我が国の医療現場では、VRE による院内感染が散発的ではあるが、大学附属病院などでもしばしば発生するようになり、また多剤耐性を獲得したグラム陰性の病原細菌、特に、多剤耐性緑膿菌が国内の多くの医療施設から分離されている。平均的な分離件数は 1000 ベッドあたり年間数件から十数件であるが、一部の大学附属病院などの大規模な医療機関では、年間、数十件から百件を超える施設もあり、行政的には、医療機関に対し、VRE や多剤耐性緑膿菌に対する一層の警戒と対策を講じるよう、警告を発する必要がある。

## G. 研究発表（主任研究者関連分のみ）

（分担研究者の分は各々の分担報告書に記載）

1. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, Nagano N, Kato H, Shibayama



- K, Arakawa Y. Emergence of Group B Streptococci with Reduced Penicillin-Susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* in revision.
2. Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ito H, Arakawa Y. Reduction of disinfectant bactericidal activities in clinically isolated *Acinetobacter* species in the presence of organic material. *J Antimicrob Chemother.* 61:568-76, 2008.
3. Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Shibata N, Ike Y, Arakawa Y. Plasmid-mediated novel m1A1408 methyltransferase, NpmA, for 16S rRNA found in clinically isolated *Escherichia coli* resistant to structurally diverse aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 51:4401-9, 2007.
4. Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 45:88-94, 2007. (Review article)
5. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Kimura K, Kai K, Ishikawa S, Ozawa Y, Konda T, Arakawa Y. 16S rRNA methylase-producing, gram-negative pathogens, Japan. *Emerg Infect Dis.* 13:642-6, 2007.
6. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 51:3354-60, 2007.
- H. 知的所有権の取得状況  
該当するものなし

## Ⅱ. 分担研究報告書

頁数の関係で図、表、資料について一部縮小しました。  
原サイズをご希望の方は各分担研究者宛お申し出を御願ひ致します。

## Neonatal Intensive Care Unit における肺炎感染のリスク

分担研究者 畝 博 福岡大学医学部教授

### 〔研究要旨〕

Neonatal Intensive Care Unit (NICU) 感染症サーベイランスのデータを用いて、NICU における肺炎感染と Ventilator 使用との関係について検討した。

NICU 感染症サーベイランスに参加している 7 医療機関から報告された 2002 年 1 月から 2005 年 12 月までの NICU 入院患児 7,958 人を分析対象とした。

出生時体重別・Ventilator 使用有無別に肺炎感染率をみると、出生時体重が低い程、また、Ventilator を使用している者程感染のリスクが高い傾向が認められた。すなわち、肺炎感染率では 1500 g 以上・Ventilator (-) 群で 1.1% であったものが、1000 g 未満・Ventilator (+) 群では 6.6% と 6 倍高率になった。

Ventilator 使用期間別にみた肺炎感染のリスクを多変量解析により検討した結果、肺炎感染率は Ventilator 使用なし群を reference とした時、10 日以内群のオッズ比は 0.86、10～19 日群では 1.06、20～29 日群では 0.54、30 日以上群では 4.66 であった。Ventilator の使用期間が 30 日未満では肺炎感染のリスクの上昇は認められなかったが、Ventilator の使用期間が 30 日以上になると、肺炎感染のリスクは急上昇した。これは、Ventilator の使用期間が 30 日以上になると、再挿管を行うケースが多く、再挿管の操作が感染のリスクを増加させるためと考えられた。

### 〔研究協力者〕

馬場園明 九州大学大学院・教授  
谷原真一 福岡大学医学部・准教授  
吉永一彦 福岡大学医学部・講師

### A. 研究目的

NICU 感染症サーベイランスのデータを用いて、NICU における肺炎感染と Ventilator 使用との関係について検討した。

### B. 研究方法

NICU 感染症サーベイランスのデータを用いた。NICU 感染症サーベイランスに参加している 7 医療機関から報告された 2002 年 1 月から 2005 年 12 月までの NICU 入院患児 7,958 人を分析対象とした。

Ventilator 使用期間別の肺炎感染のリスクは Multiple Logistic Regression Analyses により評価した。

### C. 研究結果

1. 出生時体重別 Ventilator 使用率 (表 1)

出生時体重別 Ventilator 使用率は、1000g 未満群が 48.4%、1000～1499g 群が 39.6%、1500g 以上群が 22.0%であり、出生時体重が小さい程、使用率が高かった。

## 2. 出生時体重別肺炎感染率 (表2)

出生時体重別感染率は全体で 1.8%であった。1500g 以上群と 1000～1499g 群の感染率はそれぞれ 1.3%と 1.8%であり、大きな違いはなかったが、1000g 未満群では 4.8%と高率であった。

## 3. 肺炎の原因菌

感染例 144 のうち、*Staphylococcus* 属によるものが 73 例 (50.7%) と約半数に達していた。MRSA の感染例は 20 例で 13.9%を占めていた。

## 4. 出生時体重別・Ventilator 使用有無別肺炎感染率 (表3)

出生時体重別・Ventilator 使用有無別肺炎感染率は出生時体重が低い程、また、Ventilator を使用している者程、感染率が高い傾向が認められた。Ventilator (+)・1000g 未満群の感染率は Ventilator (-)・1500g 以上群の 6 倍に達していた。

## 5. 出生時体重別 Ventilator 使用期間 (表4)

出生時体重別 Ventilator 使用期間は出生時体重が低い程長い傾向が認められた。30 日以上の使用は、1500g 以上群で 2.5%、1000～1499g 群で 6.4%、1000g 未満群で 32.5%と、1000g 未満群では著しく長かった。

## 6. Ventilator 使用期間別肺炎感染率 (表5)

Ventilator 使用期間別肺炎感染率をみると、肺炎感染率は、Ventilator 使用期間が 30 日未満では使用なし群とほとんど変わらず、リスクの上昇は認められなかった。肺炎感染のリスク

は Ventilator 使用期間が 30 日を越えると急上昇した。すなわち、Ventilator 使用期間が 30 日以上の群では肺炎感染率が 8.4%と、使用なし群の 1.4%の約 6 倍に達した。

## 7. Ventilator 使用期間と肺炎感染のリスクに関する多変量解析の結果 (表6)

Logistic Regression Analysis により Ventilator 使用期間別にみた肺炎感染のリスクについて検討した。なお、説明変数には性別、出生時体重、および Ventilator 使用期間を入れた。

性別と出生時体重で補正した肺炎感染に対する Ventilator 使用期間別のリスクは使用なし群を reference とした時、10 日以内群が 0.86、10～19 日群が 1.06、20～29 日群が 0.54、30 日以上群が 4.66 であった。30 日未満では全くリスクの上昇は認められなかったが、30 日以上群では著しく高率であった。

また、性別と Ventilator 使用期間で補正した肺炎感染に対する出生時体重別のリスクは 1500g 以上群を reference とした時、1000～1499g 群が 1.25、1000g 未満群が 1.99 であった。

## 8. Ventilator 使用 1000 日当たりの肺炎感染数

Ventilator 使用 1000 日当たりの肺炎感染数は、1000g 未満群では 0.77、1000～1499g 群では 0.53、1500g 以上群では 1.27 であった。

## D. 考察

肺炎感染は血流感染とともに、NICU における最も重要な院内感染である。Ventilator はデバイスの中で中心静脈カテーテルに次いで使用頻度が最も高く、肺炎感染のリスク要因として重要である。

肺炎感染のリスクは出生時体重が低いほど高かった。一方、Ventilator 使用日数別に肺炎感染のリスクにみると、Ventilator 使用が 30