

日以内では全くリスクの上昇を認めなかった。しかし、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。

Ventilator 関連肺炎感染のリスク要因として、再挿管、Ventilator 使用期間、気管吸引などが挙げられている<sup>1)</sup>。特に、再挿管による肺炎感染のリスクは高いことが報告されている。わが国の NICU では挿管後、30 日程度経つと抜管し、再度挿管するケースが多いといわれている。そのため、Ventilator 使用期間が 30 日以上になると、肺炎感染のリスクが急上昇するのではないかと考えられた。

NNIS では Ventilator 関連肺炎の指標として Ventilator 使用 1000 日当たりの肺炎感染数を推奨している。NNIS の出生体重別の Ventilator 使用 1000 日当たりの肺炎感染数をみると、1000 g 以下群では 3.3、1001～1500 g 群では 2.5、1501～2500 g 群では 2.1、2501 g 以上群では 1.4 であった。本研究の肺炎感染数は NNIS の平均より低率であり<sup>2)</sup>、本研究で対象とした NICU の院内感染対策のレベルは米国より高いことが示唆された。

#### E. 結論

NICU 感染症サーベイランスのデータを用いて、肺炎感染と Ventilator 使用との関係について分析した。

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であると考えられた。

#### [参考文献]

- 1) Yuan TM, et al. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J Perinat Med* 2007; 35: 334-338.
- 2) NNIS System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* 2003; 31: 481-498.

#### F. 研究発表

- 1) Babazono A, Kitajima H, Une H, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese nosocomial infection surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama* 2008 (in press)
- 2) 畝 博, 北島博之. NICU における中心静脈カテーテル使用による血流感染のリスク. 第 23 回日本環境感染学会総会, 長崎, 2008.

#### G. 知的所有権の取得状況 なし

表1 出生時体重別 Ventilator 使用率

出生体重	Ventilator		合計
	使用 (+)	使用 (-)	
1000g未満	482 (48.4)	513 (51.6)	995 (100)
1000~1499g	401 (39.6)	611 (60.4)	1012 (100)
1500g以上	1306 (22.0)	4645 (78.1)	5951 (100)
合計	2189 (27.5)	5769 (72.5)	7958 (100)

表2 出生時体重別肺炎感染率

出生時体重	肺炎(+)	肺炎(-)	合計
1000g未満	48 (4.8)	947 (95.2)	995 (100)
1000~1499g	18 (1.8)	994 (98.2)	1012 (100)
1500g以上	78 (1.3)	5873 (98.7)	5951 (100)
合計	144 (1.8)	7814 (98.2)	7958 (100)

表3 出生時体重別・Ventilator 使用有無別肺炎感染率

出生時体重・Ventilator	肺炎(+)	肺炎(-)	合計
Ventilator(-)・1500g以上	51 (1.1)	4594 (98.9)	4645 (100)
Ventilator(+)-1500g以上	27 (2.1)	1279 (97.9)	1306 (100)
Ventilator(-)・1000~1499g	12 (2.0)	599 (98.0)	611 (100)
Ventilator(+)-1000~1499g	6 (1.5)	395 (98.5)	401 (100)
Ventilator(-)・1000g未満	16 (3.1)	497 (96.9)	513 (100)
Ventilator(+)-1000g未満	32 (6.6)	450 (93.4)	482 (100)
合計	144 (1.8)	7814 (98.2)	7958 (100)

表 4 出生時体重別 Ventilator 使用期間

出生時体重	1000g未満	1000~1499g	1500g以上	合計
使用なし	513 (51.6)	611 (60.4)	4645 (78.1)	5769 (72.5)
10日未満	88 (8.8)	262 (25.9)	1007 (16.9)	1357 (17.1)
10~19日	34 (3.4)	47 (4.6)	107 (1.8)	188 (2.4)
20~29日	37 (3.7)	27 (2.7)	45 (0.8)	109 (1.4)
30日以上	323 (32.5)	65 (6.4)	147 (2.5)	535 (6.7)
合計	995 (100)	1012 (100)	5951 (100)	7958 (100)

表 5 Ventilator 使用期間別肺炎感染率

Ventilator 使用期間	肺炎(+)	肺炎(-)	合計
使用なし	79 (1.4)	5690 (98.6)	5769 (100)
10日未満	16 (1.2)	1341 (98.8)	1357 (100)
10~19日	3 (1.6)	185 (98.4)	188 (100)
20~29日	1 (0.9)	108 (99.1)	109 (100)
30日以上	45 (8.4)	490 (91.6)	535 (100)
合計	144 (1.8)	7814 (98.2)	7958 (100)

表 6 Ventilator 使用期間と肺炎感染リスク

要因	オッズ比 (95%信頼区間)
性別(女:男)	0.66 (0.47~0.93)
出生時体重	
1000g未満	1.99 (1.27~3.11)
1000~1499g	1.25 (0.74~2.11)
1500g以上	1.00 (reference)
Ventilator 使用期間	
使用なし	1.00 (reference)
10日以内	0.86 (0.50~1.48)
10~19日	1.06 (0.33~3.41)
20~29日	0.54 (0.07~3.97)
30日以上	4.66 (2.97~7.33)

表 7 Ventilator 使用 1000 日当たりの肺炎感染数

出生時体重	Ventilator1000日当たりの肺炎感染数	肺炎感染数	総 Ventilator 使用日数
1000g未満	0.77	32	41437
1000~1499g	0.53	6	11259
1500g以上	1.27	27	21339
合計	0.88	65	74035

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」  
—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—

分担研究者:小崎繁昭(社団法人日本臨床衛生検査技師会会長)

研究要旨

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、薬剤感受性成績の変動因子について検討した。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が推定された。また、特定の施設による耐性率の差は技術的エラーも考えられた。今後は正しい判定基準の使用、正しい検査法の指導、啓蒙が必要である。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、51 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。

研究協力者:(日本臨床衛生検査技師会薬剤耐性菌調査部会)

長沢光章(東北大学病院), 佐藤智明(静岡県立静岡がんセンター), 郡 美夫(千葉市立海浜病院), 犬塚和久(安城更生病院)

A. 目的

薬剤耐性菌による感染症の診断・治療において微生物検査結果は不可欠である。また、菌検出状況や薬剤耐性率の推移を把握することも臨床に有用な情報となる。しかし、正確な検査結果やそれに基づく集計データでなければ有用な情報とならなればかりか、誤った情報となってしまうため、微生物検査の精度管理は重要である。

我々は平成9年より昨年まで全国の医療施設の協力を得て、日常検査にて実施された薬剤感受性成績を収集して主要検出菌の薬剤耐性率を集計し、集計単位により薬剤耐性率に差が認められることを報告してきた<sup>1~4)</sup>。今回は、薬剤感受性成績の変動要因についての解析および、ペニシリン耐性肺炎球菌の検出率の測定機器間差について検討を行った。また、臨床上重篤な髄膜炎起因菌株を収集し、髄膜炎起因菌の検出状況および薬剤耐性率の集計を行った。

B. 研究材料および方法

本研究内容は①薬剤感受性成績変動因子の解析、②*S. pneumoniae*のMIC値の検証、③細菌性髄

膜炎起因菌の検出状況・MIC値の把握である。調査方法の詳細は以下に述べる通りである。

1. 調査依頼(菌株譲渡依頼)

病院長の承諾が得られた57施設に対し、①平成19年12月1日以降に検出された同一患者菌株を除く*S. pneumoniae*10株、②平成19年4月以降に分離された髄膜炎起因菌株の分与を依頼した。菌株は自施設の平板培地に純培養したものを専用の菌株輸送容器にて輸送した。

2. 薬剤感受性成績変動因子の解析

平成18年に収集したデータを詳細に解析し、薬剤耐性率の測定機種間差が大きかった菌種と薬剤の組み合わせについて原因を検討した。

3. *S. pneumoniae*のPRSP率の検証

協力施設から分与された*S. pneumoniae*337株について、E-テスト法にてPCGのMIC値を測定し、測定器種別に比較を行った。

4. 細菌性髄膜炎起因菌の調査

髄膜炎起因菌株は化膿性髄膜炎の主要起因菌である *E. coli*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae* の6菌種について平成19年4月以降に分離された菌株を収集し、年齢別の検出状況等の集計および、MIC測定を行い、平成18年のデータと比較した。

## C. 研究結果

### 1. 薬剤感受性成績変動因子の解析

薬剤感受性成績変動の要因は①測定値(MIC値)の誤り, ②カテゴリー変換基準の誤り(CLSIの基変換準<sup>5)</sup>の非遵守), ③菌液調整等エラー等の技術的誤り, ④真の差が考えられる。今回, 平成18年の収集データを詳細に解析した結果, 変動要因の多くが“カテゴリー変換基準の誤り”と推定された。

#### 1) Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)のCMZ耐性率(表1)

CLSIでは, MRSAのβ-ラクタム系薬剤の感受性成績は“感性:S”と報告しないことが決められている。このルールに従うと全てのMRSAのCMZの薬剤感受性成績はMIC値に関係なく“耐性:R”となる。

MRSAでCMZの薬剤感受性検査を実施していた23施設のうち, 5施設(21.7%)で耐性率が100%ではなく, 判定基準を遵守していなかった。特に, 耐性率が最も低かった施設では122株中, 耐性は3株のみでMRSAの119株はCMZが“感性:S”または“中間:I”で報告されていたことになる。全体の耐性率は90.0%であったが, 非遵守の5施設の耐性率は61.5%であり, 約4割のMRSAのCMZの薬剤感受性成績が誤って報告されていたことになる。

#### 2) Coagulase-negative staphylococci (CNS)(表2)

MPIPC耐性CNSのβ-ラクタム系薬剤の感受性成績は“感性:S”と報告しないことが決められているため, IPMの耐性率はMPIPCの耐性率より高くなる。CNSでMPIPCとIPMの両薬剤の感受性成績が報告されていた71施設中, 31施設(43.7%)ではIPMの耐性率のほうがMPIPCの耐性率に比べ高く, CLSIのルールが遵守されていないことが推定された。また, *Staphylococcus*属のMPIPCの“耐性:R”の基準は, *S. aureus*と*S. lugdunensis*では $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ , CNSでは $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ と決められている。CNSの耐性率が30%以下の3施設では, “耐性:R”の基準を*S. aureus*, *S. lugdunensis*の $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ を使用していることも推定された。

変換基準の誤りが推定される31施設の薬剤感受性測定機器(方法)は, 表3に示した。測定機器B, AはMIC測定値からマニュアルにてカテゴリー変換をする施設が多いが, その他は自動機器であり, 判定基準の誤りは理解し難く, 施設で判定基準が変更されていることが考えられた。

#### 3) *K. pneumoniae*のPIPC耐性率(表4)

*K. pneumoniae*のPIPC薬剤感受性成績は, 測定機器により耐性率に大きな差があることが指摘されていた。全体の耐性率は18.4%であり, 測定機器別ではLが14.8%, Aが2.8%, Bが4.1%, Kが3.4%, M

が19.6%, Nが75.0%, Pが9.0%と測定機器Nの耐性率がたと比較しかなり高い耐性率を示している。原因は測定機器Nでは*K. pneumoniae*のPIPCはMIC値に関係なく“耐性:R”と変換することが標準とされており, CLSIの変換基準は使用されていない。測定機器Nを使用している2施設では耐性率が11.4%, 6.6%と他の測定機器使用施設の耐性率と同様の値が集計されていた。この2施設は測定機器の判定基準を採用せず, CLSIの変換基準を採用した結果であった。耐性率が66.1%の1施設は年の途中から変換基準をCLSI基準に変更したことが推定された。

#### 4) *S. marcescens*のIPM耐性率(表5~表7)

近年, *S. marcescens*においてメタロ-β-ラクタマーゼ産生株の報告が散見されるようになり, カルバペネム系薬の耐性菌については確実に検出できる体制が必要となってきている。平成18年データの測定機器別*S. marcescens*のIPM耐性率を表5に示したが, 測定機器Lの耐性率が8.5%であり, 他の測定機器の耐性率(0%~0.9%)と比較し高値であった。*S. marcescens*のIPM感受性成績の報告のあった75施設の耐性率を見ると(表6), 耐性率が98.1%, 29.9%の2施設を除いては, 耐性率は0%~5.1%低値であった。耐性率の高値を示した2施設の測定機器は共に測定機器Lであったが, 測定機器Lを使用している他施設では耐性率は5.1%以下であった。この2施設のデータを削除して耐性率を再集計すると表7のように測定機器間差はほぼ解消された。原因としては耐性率の高かった2施設の技術的エラーが推定されるが, 真の耐性率であることも否定できない。真の耐性率であった場合は病院感染等において重大な問題となることが予想される。

#### 2. *S. pneumoniae*のPRSP率の検証

51施設より収集した*S. pneumoniae*についてPCG耐性率の集計および, E-テスト法によるPCGのMIC値との比較検討を行った。収集した*S. pneumoniae*は385株, E-テスト法によるMIC測定は菌の発育を認めた360株で実施した。MIC値の比較は, 施設データでMIC値が記載されていた337株で行った。

#### 1) *S. pneumoniae*のPCG耐性率の年次推移(表8, 9)

平成16年~平成19年の*S. pneumoniae*のペニシリン耐性率を表8に示した。平成16年~平成18年のPCG耐性率は協力施設の1年間の*S. pneumoniae*のPCG感受性成績により集計を行った。平成19年は385株の収集菌株データを集計した。4年間のPCG耐性率は16.8%~19.3%であり, 大きな年次推移は認められなかった。平成18年の測定機

器別耐性率は表 9 に示したとおりで、測定機器 B が 8.4%と最も低く、測定機器 A が 26.8%と最も高い結果であった。この傾向は他の集計年においても同様であった。

## 2) *S. pneumoniae* の PCG の MIC 測定

### ①カテゴリー値別割合 (表 10)

収集した *S. pneumoniae* の PCG の MIC 値を E-テスト法により測定し、CLSI の変換基準により“感性:S”、“中間:I”、“耐性:R”のカテゴリー値に変換した。施設データによるカテゴリー値と E-テスト法によるカテゴリー値の比較を表 10 に示した。“感性:S”の割合に大きな差は認められなかったが、“中間:I”の割合は施設データでは 42.6%、E-テスト法では 55.3%と E-テスト法が高く、“耐性:R”では逆に施設データでは 16.9%、E-テスト法では 9.4%と施設データの方が高い結果であった。

### ②カテゴリー値の比較 (表 11)

E-テスト法によるカテゴリー値と施設データによるカテゴリー値の比較を表 11 に示した。カテゴリー値が一致したものは 357 株中 277 株 (77.6%)であった。カテゴリー値が“感性:S”と“中間:I”または、“中間:I”と“耐性:R”の株は 78 株 (21.8%)であった。カテゴリー値が“感性:S”と“耐性:R”と完全不一致となった株は 2 株 (0.6%)のみであった。

### ③MIC 値の比較 (表 12～表 13)

E-テスト法による MIC 値別菌株数と施設データによる MIC 値別菌株数の比較を表 12 に示した。MIC 値  $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$  の“感性:S”の範囲では施設データ 133 株 (39.5%)、E-テスト法 117 株 (34.7%)と大きな差は認められなかった。MIC 値  $0.13 \mu\text{g/ml} \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$  の範囲においても大きな差は認められなかった。しかし、MIC 値  $1 \mu\text{g/ml}$  では施設データが 52 株 (15.4%)、E-テスト法が 68 株 (20.2%)と E-テスト法が高く、 $2 \mu\text{g/ml}$  では逆に施設データが 46 株 (13.6%)、E-テスト法が 22 株 (6.5%)と施設データが高い割合であった。MIC 測定値では  $\pm 1$  管差は許容範囲とされているが、MIC 値  $1 \mu\text{g/ml}$  と  $2 \mu\text{g/ml}$  の 1 管差はカテゴリー値では“中間:I”と“耐性:R”の差となる。また、MIC 値別菌株数を表 13 に示した。施設データの MIC 値が  $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$  の株では E-テスト法が 1～2 管高めの MIC 値を示した株が多かったが、施設データの MIC 値が  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  の株では逆に E-テスト法による MIC 値が 1～2 管低い MIC 値が多かった。

MIC 値の一致率は表 14 に示したが、施設データの MIC 値と E-テスト法による MIC 値が一致した株は 183 株 (54.3%)、1 管差の株は 121 株 (35.9%)、2 管差以上の株は 33 株 (9.8%)であり、1 管差以内の株は 304 株 (90.2%)であり、各施設の MIC 値に大きな問題はなかった。

### ④測定機器別の比較 (表 15, 表 16)

施設データによるカテゴリー値別株数を測定機器 (方法)別に表 15 に示した。“耐性:R”の割合は測定機器 M が 31.3%と最も高く、次いで K-B ディスク法 2 の 28.6%であったが、ディスク法では“感性:S”以外の判定は不可能であるため、データの信頼性に乏しいと思われる。他の測定機器の耐性率は 0%～19.8%であった。

施設データの MIC 値と E-テスト法の MIC 値との測定機器別の比較を表 16 に示した。MIC 値  $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$  では施設データと E-テスト法に大きな差は認められなかったため、MIC 値  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  と MIC 値  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  について比較を行った。MIC 値  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  では、施設データと E-テスト法の MIC 値の一致率は測定機器 M では 25.0%と低い一致率であったが、それ以外の測定機器では 70%以上と良好な一致率であった。また、MIC 値  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  においても測定機器 M の一致率は 20.0%と低く、他の測定機器も 41.2%～75.0%であった。不一致の株はいずれも施設データの方が高い MIC 値を示し、測定機器 M は MIC 値  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  の菌株では他の測定機器と比較し、高めの MIC 値となることが推定された。

## 3. 細菌性髄膜炎起因菌の調査

### 1) 起因菌種と分離頻度 (表 17)

平成 18 年、平成 19 年に収集した細菌性髄膜炎起因菌の菌種別分離頻度を表 17 に示した。平成 18 年、平成 19 年共に最も分離頻度が多かった菌種は *H. influenzae* であり、次いで *S. pneumoniae*、*S. agalactiae* の順であった。*E. coli*、*L. monocytogenes* の分離頻度は平成 18 年は、*E. coli* 5.4%、*L. monocytogenes* 1.8%であったが、平成 19 年では *E. coli* 1.8%、*L. monocytogenes* 5.5%と逆転していた。分離菌種を 18 歳以下と 19 歳以上の年齢別に見ると *H. influenzae* では 18 歳以下が平成 18 年、平成 19 年共に多く、*S. pneumoniae* は 19 歳以上が平成 18 年、平成 19 年共に多い結果であった。

### 2) *H. influenzae* (表 18)

*H. influenzae* の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株、BLNAS、BLNAR の平成 17 年～平成 19 年の 3 年間の分離頻度を表 18 に示した。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の割合は平成 17 年 13.6%、平成 18 年 19.2%、平成 19 年 23.1%と増加傾向が認められた。BLNAS は 3 年間共に 70%前後であった。BLNAR は平成 17 年 13.6%、平成 18 年 11.5%、平成 19 年 0%と減少していた。

### 3) *H. influenzae* の薬剤感受性成績 (表 19)

平成 18 年, 平成 19 年に収集した髄膜炎起因菌 *H. influenzae* の感受性成績を表 19 に示した. AZM の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> が平成 18 年と比較し平成 19 年では 1 管上昇していたが, その他の薬剤では平成 18 年と平成 19 年で変化はなかった.

### 4) *S. pneumoniae* の PCG 感受性成績

*S. pneumoniae* の PCG の MIC 値の分布を表 20 に示した. PSSP の割合は, 平成 18 年は 58%であったが, 平成 19 年は 74%と増加していた. PISP, PRSP では MIC 値 1  $\mu$ g/ml の株が多く認められた.

### 5) *S. pneumoniae* の薬剤感受性成績 (表 21)

平成 18 年, 平成 19 年に収集した髄膜炎起因菌 *S. pneumoniae* の感受性成績を表 21 に示した. PCG の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> が平成 18 年, 平成 19 年で 1 管下がり, CDTR の MIC<sub>50</sub> は平成 18 年, 平成 19 年で 1 管, MIC<sub>90</sub> は 2 管下がっていた. 最高 MIC 値も CDTR では平成 18 年が 2  $\mu$ g/ml であったが, 平成 19 年は 0.5  $\mu$ g/ml であった.

## D. 考察

### 1. 薬剤感受性成績変動因子の解析

日常検査における薬剤感受性成績を集計すると, 測定機器等の集計単位によって薬剤耐性率に差が認められることが問題となっていたが, 今回の解析で一部の原因が判明した. 原因として推定されたものは, ①CLSI の規定を遵守せず, 施設独自の判定基準を設定していると思われ例, ②一つの属の中で菌種により判定値が異なる場合, 細菌検査システムの変換プログラムの不備等が考えられる例, ③CLSI 規定以外の測定機器独自の判定基準が設定されている例, ④施設の薬剤感受性結果に問題があると推定された例であった. これらの原因を改善するためには, 検査機器独自で設定している判定基準を改善させたり, 検査室のシステムのバージョンアップまたは, 変換基準の再教育等が必要であるが, 容易なことではないことが予想される. しかし, 感染症起因菌や薬剤耐性菌の発生動向を正確に把握し, 感染症予防, 診断, 治療の有用な情報とするためには, 正しい検査結果に基づく情報が必要である. 各検査室では規定とおりの検査, 判定を行うことが重要である. 今後も日常データの解析による微生物検査の精度管理法について検討していくことが必要である.

### 2. *S. pneumoniae* の PRSP 率の検証

*S. pneumoniae* は地区別や測定機器別の集計において PRSP の割合に差があることが指摘されていた. 今回は全国 51 施設から分離された *S. pneumoniae* を収集し, MIC 値を再測定し, 施設での報告値と比較した. 再測定の MIC 値と施設データで大きな差は認めなかったが, 測定機器 M では MIC 値が高めに測定される傾向が見られた. 測定機器 P も PRSP 割合が高いと指摘されているが, 今回の協力施設では測定機器 P を使用している施設はなく, この機器の MIC 値の検証はできなかった. また, PRSP と PISP の境界は, PCG の MIC 値が 2  $\mu$ g/ml であるが, 再測定した E-テスト法と比較すると PRSP の割合が高い測定機器では E-テスト法で 1  $\mu$ g/ml の株が施設データでは 2  $\mu$ g/ml の株が多かった. MIC 値測定は  $\pm$ 1 管差は誤差範囲とされており, PRSP と PISP を完全に区別することは難しいと思われた. 今後は遺伝子検査により薬剤耐性を解析し, 施設データの検証を行う予定である. 特に MIC 値 1  $\mu$ g/ml, 2  $\mu$ g/ml の正確性の検証を行う必要がある.

### 3. 細菌性髄膜炎起因菌の調査

平成 18 年, 平成 19 年に分離された細菌性髄膜炎起因菌株を収集し, 分離頻度, 薬剤感受性成績について検討を行った. 分離頻度の多かった菌種は平成 18 年, 平成 19 年共に *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* の順であった. また, 年齢別分離頻度は *H. influenzae* は小児に多く, *S. pneumoniae* は 41 歳以上に多い結果であり, 今後も高齢者の髄膜炎においては *S. pneumoniae* が問題となることが予想され, ワクチン接種は有効な予防策であると思われる. 平成 18 年, 平成 19 年における各菌種の薬剤感受性成績に大きな変化は認められなかったが, 耐性化が進む菌種は認められず, 若干ではあるが感受性傾向が認められる薬剤があった. 臨床上重篤な髄膜炎起因菌については今後も集計を継続し, 臨床に有用な情報を提供していくことが必要である.

## E. 引用文献

- 1) 岩田 進, 長沢光章, 佐藤智明, 他: 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(平成 15 年度薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究総括研究報告書), 2004.
- 2) 小崎繁昭, 長沢光章, 佐藤智明, 他: 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(平成 16 年度薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究総括研究報告書),

2005.

- 3) 小崎繁昭, 長沢光章, 佐藤智明, 他: 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(平成 17 年度薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究総括・分担研究報告書), 2006.
- 4) 小崎繁昭, 長沢光章, 佐藤智明, 他: 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(平成 18 年度薬剤耐性菌等に関する研究総括・分担研究報告書), 2007.
- 5) Clinical Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Ninth informational supplement. NCCLS document M100-S17. CLSI, 2007.



表1. MRSAのCMZ耐性率

測定機器	CMZ		耐性率(%)
	測定株数	耐性株数	
N	226	226	100
N	803	803	100
N	481	481	100
P	420	420	100
N	500	500	100
N	101	101	100
N	158	158	100
N	232	232	100
N	332	332	100
N	492	492	100
M	338	338	100
L	4	4	100
L	78	78	100
K	1,000	1,000	100
B	1,505	1,505	100
B	939	939	100
A	474	474	100
N	274	274	100
B	175	148	84.6
M	1,383	1,079	78.0
L	3	2	66.7
A	1,262	580	46.0
L	122	3	2.5
<b>全体</b>	<b>11,302</b>	<b>10,169</b>	<b>90.0</b>

表2. CNSのMPIPC,IPM耐性率

測定機器	耐性率		耐性率差	測定機器	耐性率		耐性率差
	MPIPC	IPM	MPIPC-IPM		MPIPC	IPM	MPIPC-IPM
L	77.9	77.9	0.0	B	76.0	11.0	65.0
L	62.1	62.1	0.0	B	75.0	15.0	60.0
P	75.0	75.0	0.0	B	65.0	9.7	55.3
L	69.8	69.8	0.0	M	86.2	34.2	52.0
N	73.0	73.0	0.0	M	76.6	26.4	50.2
P	63.3	63.3	0.0	L	79.3	35.6	43.7
L	65.3	65.3	0.0	B	43.9	8.3	35.6
L	52.0	52.0	0.0	A	44.2	12.1	32.1
L	55.2	55.2	0.0	B	59.0	32.6	26.4
L	86.2	86.2	0.0	M	75.3	49.4	26.0
L	63.2	63.2	0.0	B	77.9	59.5	18.4
L	70.0	70.0	0.0	L	67.3	51.9	15.4
L	66.7	66.7	0.0	A	47.5	33.3	14.2
L	79.7	79.7	0.0	B	13.9	1.6	12.3
L	65.6	65.6	0.0	N	60.0	50.0	10.0
L	69.9	69.9	0.0	M	76.4	72.3	4.1
L	79.9	79.9	0.0	N	65.6	62.1	3.5
L	59.3	59.3	0.0	L	81.5	78.4	3.1
L	61.4	61.4	0.0	K	77.7	76.1	1.6
L	64.7	64.7	0.0	P	67.9	66.5	1.4
L	81.6	81.6	0.0	N	81.1	80.1	1.0
L	64.4	64.4	0.0	B	71.3	70.3	1.0
L	76.8	76.8	0.0	N	79.9	79.1	0.8
L	76.5	76.5	0.0	N	67.5	66.9	0.6
L	62.4	62.4	0.0	B	81.1	80.6	0.6
L	61.3	61.3	0.0	N	78.4	78.0	0.4
L	65.3	65.3	0.0	L	62.2	61.8	0.4
L	52.7	52.7	0.0	L	72.1	71.9	0.2
L	87.4	87.4	0.0	L	68.6	68.5	0.1
L	79.9	79.9	0.0	L	71.6	71.5	0.1
L	76.3	76.4	-0.1	N	71.1	71.0	0.1
L	79.0	79.2	-0.1	全体	100.0	97.6	2.4
K	82.0	82.1	-0.1				
B	65.0	65.2	-0.2				
L	76.7	77.2	-0.5				
B	59.3	60.5	-1.2				
L	74.1	76.5	-2.4				
L	63.4	66.9	-3.5				
B	29.0	70.6	-41.6				
L	21.8	69.7	-47.9				

表3. 測定機器別判定基準誤り(推定)施設数

測定機器	施設数
B	9
N	7
L	7
M	4
A	2
P	1
K	1

表4. *K. pneumoniae*のPIPC耐性率

測定機器	PIPC		耐性率(%)	機器耐性率	測定機器	PIPC		耐性率(%)	機器耐性率
	測定株数	耐性株数				測定株数	耐性株数		
L	156	70	44.9	14.8	A	170	9	5.3	2.8
L	190	78	41.1		A	296	4	1.4	
L	264	99	37.5		B	199	20	10.1	4.1
L	248	74	29.8		B	135	8	5.9	
L	246	60	24.4		B	186	11	5.9	
L	61	14	23.0		B	208	9	4.3	
L	396	85	21.5		B	202	7	3.5	
L	188	40	21.3		B	610	19	3.1	
L	76	16	21.1		B	291	9	3.1	
L	192	37	19.3		B	177	5	2.8	
L	225	42	18.7		B	286	6	2.1	
L	347	63	18.2		B	63	0	0.0	
L	185	32	17.3		B	53	5	9.4	
L	107	15	14.0		K	220	9	4.1	3.4
L	43	6	14.0		K	367	11	3.0	
L	145	19	13.1		M	180	40	22.2	19.6
L	178	23	12.9		M	29	1	3.4	
L	86	11	12.8		N	88	88	100.0	75.0
L	197	25	12.7		N	151	151	100.0	
L	144	18	12.5		N	259	259	100.0	
L	145	18	12.4		N	76	76	100.0	
L	91	11	12.1		N	83	83	100.0	
L	342	36	10.5		N	133	130	97.7	
L	91	9	9.9		N	187	181	96.8	
L	178	17	9.6		N	109	72	66.1	
L	159	15	9.4		N	158	18	11.4	
L	97	9	9.3		N	183	12	6.6	
L	240	22	9.2		P	28	12	42.9	9.0
L	172	15	8.7		P	120	14	11.7	
L	182	15	8.2		P	42	2	4.8	
L	133	10	7.5		P	233	10	4.3	
L	214	16	7.5		全体	12,978	2,385	18.4	
L	127	9	7.1						
L	216	15	6.9						
L	58	4	6.9						
L	29	2	6.9						
L	90	6	6.7						
L	267	17	6.4						
L	112	5	4.5						
L	162	7	4.3						
L	163	6	3.7						
L	202	7	3.5						
L	32	1	3.1						
L	111	2	1.8						
L	169	3	1.8						

表5. *S. marcescens*測定機器別IPM耐性率1

集計単位	IPM	
	IPM総数	耐性率
A	211	0.9
B	709	0.4
K	232	0.9
L	2,733	8.5
M	180	0.6
N	673	0.6
P	279	0.0
全体	5,017	4.8

表6. *S. marcescens*施設別IPM耐性率

測定機器	IPM			測定機器	IPM		
	IPM総数	耐性株数	耐性率		IPM総数	耐性株数	耐性率
L	157	154	98.1	A	112	2	1.8
L	137	41	29.9	A	99	0	0.0
L	136	7	5.1	B	100	2	2.0
L	22	1	4.5	B	145	1	0.7
L	26	1	3.8	B	81	0	0.0
L	53	2	3.8	B	88	0	0.0
L	27	1	3.7	B	61	0	0.0
L	30	1	3.3	B	43	0	0.0
L	61	2	3.3	B	60	0	0.0
L	33	1	3.0	B	32	0	0.0
L	102	3	2.9	B	39	0	0.0
L	38	1	2.6	B	37	0	0.0
L	84	2	2.4	B	12	0	0.0
L	112	2	1.8	B	11	0	0.0
L	115	2	1.7	K	98	1	1.0
L	124	2	1.6	K	134	1	0.7
L	67	1	1.5	M	93	1	1.1
L	67	1	1.5	M	87	0	0.0
L	206	3	1.5	N	129	3	2.3
L	69	1	1.4	N	49	1	2.0
L	80	1	1.3	N	44	0	0.0
L	113	1	0.9	N	35	0	0.0
L	42	0	0.0	N	84	0	0.0
L	33	0	0.0	N	68	0	0.0
L	73	0	0.0	N	33	0	0.0
L	15	0	0.0	N	47	0	0.0
L	22	0	0.0	N	30	0	0.0
L	5	0	0.0	N	102	0	0.0
L	41	0	0.0	N	52	0	0.0
L	6	0	0.0	P	134	0	0.0
L	72	0	0.0	P	10	0	0.0
L	66	0	0.0	P	18	0	0.0
L	106	0	0.0	P	117	0	0.0
L	14	0	0.0				
L	38	0	0.0				
L	28	0	0.0				
L	86	0	0.0				
L	15	0	0.0				
L	51	0	0.0				
L	24	0	0.0				
L	108	0	0.0				
L	29	0	0.0				

表7. *S. marcescens*測定機器別IPM耐性率2

集計単位	IPM	
	IPM総数	耐性率
A	211	0.9
B	709	0.4
K	232	0.9
L	2,439	1.5
M	180	0.6
N	673	0.6
P	279	0.0
全体	4,723	1.0

表8. 年別PRSP検出割合

平成16年	平成17年	平成18年	平成19年
17.4	19.3	16.8	16.9

表9. 測定機器別PRSP率(平成18年)

測定機器	PRSP率
A	26.8
B	8.4
L	24.3
M	21.6
N	19.6
P	26.2
Q	13.5
その他	23.7
全体	16.8

表10. *S. pneumoniae* カテゴリー別検出株数

カテゴリー	施設データ		E-テスト	
	菌株数	%	菌株数	%
S	156	40.5	127	35.3
I	164	42.6	199	55.3
R	65	16.9	34	9.4
合計	385		360	

表11. *S. pneumoniae* 施設データとE-テストによるカテゴリー比較

	カテゴリー	E-テスト		
		S	I	R
施設データ	S	112	30	0
	I	12	136	5
	R	2	31	29

表12. *S. pneumoniae*のMIC値別株数

MIC値	施設データ		e-テスト	
	株数	%	株数	%
≤0.06	133	39.5	117	34.7
0.13	33	9.8	43	12.8
0.25	23	6.8	30	8.9
0.5	41	12.2	53	15.7
1	52	15.4	68	20.2
2	46	13.6	22	6.5
4	9	2.7	4	1.2

表13. *S. pneumoniae*の施設データとE-テスト法のMIC値比較

E-テスト 施設データ	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4
≤0.06	104	23	5	1			
0.13	9	11	8	2	3		
0.25		6	7	7	2	1	
0.5	2	3	5	20	11		
1			5	19	26	2	
2	2			4	23	14	3
4					3	5	1

表14. *S. pneumoniae*のMIC値差別株数

MIC値差	株数	%	
MIC値一致	183	54.3	90.2
MIC値1管差	121	35.9	
MIC値2管差	33	9.8	

表15. *S. pneumoniae* の測定機器別カテゴリー割合

測定機器(方法)	S	I	R	R%	I,R%
K-ディスク法1	1	4	1	16.7	83.3
微量液体希釈法	15	4	1	5.0	25.0
K-ディスク法2	4	1	2	28.6	42.9
A	3	2	0	0.0	40.0
B	30	42	5	6.5	61.0
L	22	28	11	18.0	63.9
M	11	22	15	31.3	77.1
N	6	13	4	17.4	73.9
Q	11	6	2	10.5	42.1
その他	39	34	18	19.8	57.1

表16. *S.pneumoniae* の施設データとE-テスト法によるMIC $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ の株数

施設データ測定機器(方法)	MIC $\geq 1$ 株			MIC $\geq 2$ 株		
	施設データ	E-テスト	一致率	施設データ	E-テスト	一致率
微量液体希釈法	3	3	100.0	1	1	100.0
B	19	14	73.7	5	3	60.0
L	24	17	70.8	11	5	45.5
M	20	5	25.0	15	3	20.0
N	5	4	80.0	4	3	75.0
Q	4	3	75.0	2	1	50.0
X	22	20	90.9	17	7	41.2

表17. 細菌性髄膜炎の起炎菌種と頻度

種	株数		18歳以下		19歳以上	
	平成18年 (24施設)	平成19年 (29施設)	平成18年	平成19年	平成18年	平成19年
<i>H.Influenzae</i>	26(46.4%)	26(35.6%)	25	25	1	1
<i>S.pneumoniae</i>	19(33.9%) 年齢不明1	34(46.5%)	4	11	14	23
<i>S.agalactiae</i>	7(12.5%)	8(11.0%)	5	6	2	2
<i>E.coli</i>	3(5.4%)	1(1.4%)	2	0	1	1
<i>L.monocytogenes</i>	1(1.8%)	4(5.5%)	0	1	1	3
計	56	73	36 (64.2%)	43 (58.9%)	19 (33.9%)	31 (42.5%)

表18. *H.influenzae*の性状

	平成17年	平成18年	平成19年
$\beta$ -lactamase (+)	6株(13.6%)	5株(19.2%)	6(23.1%)
BLNAS	32株(72.7%)	18株(69.2%)	20(76.9%)
BLNAR	6株(13.6%)	3株(11.5%)	0
計	44株	26株	26株

BLNAS:  $\beta$ -lactamase negative ampicillin sensitive *H.influenzae*  
 BLNAR:  $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant *H.influenzae*  
 ABPC  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$



表19. 髄液由来*H.influenzae*の感受性結果

調査年	MIC <sub>50</sub>		MIC <sub>90</sub>		range(μg/mL)	
	H18年	H19年	H18年	H19年	H18年	H19年
ABPC	1	1	>16	>16	0.12->16	0.12->16
PIPC	≤0.12	≤0.12	8	>16	≤0.12->16	≤0.12->16
CTRX	0.12	≤0.03	0.12	0.25	≤0.03-0.25	≤0.03-0.25
CDTR	0.12	≤0.03	0.25	0.12	≤0.03-0.25	≤0.03-0.25
MEPM	≤0.06	≤0.06	0.25	0.25	≤0.01-1	≤0.01-0.5
AZM	0.5	1	1	2	≤0.12-1	0.25-2
LVFX	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06-0.12
CP	1	1	8	1	0.5->16	0.5-16

表20. *S.pneumoniae*のPCGIに対するMIC分布

数字:株数

MIC (μg/mL)	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4
H18年 19株	8	3	0	0	1	4	3	0
	PSSP(58%)			PRSP(42%)				
H19年 34株	18	7	1	0	1	7	0	0
	PSSP(74%)			PRSP(26%)				

表21. *S.pneumoniae*の感受性結果

調査年	MIC <sub>50</sub>		MIC <sub>90</sub>		range(μg/mL)	
	H18年	H19年	H18年	H19年	H18年	H19年
PCG	0.06	≤0.03	2	1	≤0.03-2	≤0.03-1
ABPC	≤0.06	≤0.06	2	2	≤0.06 - 4	≤0.06 - 2
CTX	0.25	≤0.12	1	1	≤0.12 - 2	≤0.12 - 1
CDTR	0.12	0.06	1	0.25	≤0.03 - 2	≤0.03 - 0.5
PAPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
LZD	0.5	0.5	1	1	≤0.12 - 1	≤0.12 - 1
TFLX	0.12	0.12	0.25	0.25	≤0.06-0.25	≤0.06-0.25
VCM	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5

平成 19 年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)分担研究報告  
薬剤耐性菌の発生動向のネットワークに関する研究

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)

分担研究者 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

**研究要旨** 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・GNR・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。まず平成 18 年度の改訂内容を述べる。各施設からの提出データ内容は、出生体重別(1000g 未満、1000~1499g、1500g 以上)の年間入院数および感染症発症者の出生体重区分・感染症名(後述)・起炎菌(後述)を入力する。データ収集方法としては、各施設での JANIS 担当者として指定された NICU の医療者が、各々の施設の状況に応じて 1 年毎に後述の該当する数値を入力する。施設への還元情報としては、年報として各施設へ報告される。その主な内容は、総入院患者数と体重別患者数、菌種別体重別院内感染発症数、菌種別感染症別発症数、菌種別体重別発症数がまず提示され、ついで主な起炎菌別発症率と全参加施設との比較、そして感染症発症患者の感染症分類別発生頻度と主な感染症別発症率と全参加施設との比較を行う。ここで、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順次掲載する。

研究協力者

側島久典(埼玉医科大学総合医療センター小児科/教授)

中村友彦(長野こども病院新生児科/医長)

廣間武彦(長野こども病院新生児科/医員)

中山英樹(福岡こども病院新生児科/医長)

田中太平(名古屋第 2 赤十字病院新生児科/部長)

近藤 乾(東京女子医大附属八千代医療センター 新生児科/教授)

林 時伸(旭川医科大学小児科/講師)

西巻 滋(横浜市立大学小児科/講師)

早川昌弘(名古屋大学病院周産母子センター/医長)

佐藤和夫(国立病院九州医療センター小児科/医長)

茨 聡(鹿児島市立病院周産期医療センター新生児科/医長)

大山牧子(神奈川県立こども医療センター周産期医療部新生児未熟児科/医長)

大木康史（群馬大学周産母子センター/講師）  
山田恭聖（愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科/医長）

吉永一彦（福岡大学医学部社会医学系総合研究室）

新生児看護学会標準化委員会メンバー

横尾京子（広島大学看護科/教授）、

長内佐斗子（日本赤十字医療センター/看護師長）

入江暁子（北里大学医学部小児科/看護師長）

内田美恵子（長野県立こども病院/NICU 看護師長）

宇藤裕子（大阪府立母子保健総合医療センターNICU/看護師長）

此川衣子（群馬大学医学部附属病院 周産母子センター NICU/看護師）

茂木栄子（同上）

木村敏江（同上）

満田年宏 ICD（公立大学法人 横浜市立大学附属病院属病院 臨床検査部 準教授）

佐藤吉壮 ICD（総合大田病院小児科/科長）

戸石悟司 ICD（母子愛育会愛育病院小児科/医員）

大石智洋 ICD（新潟県立新発田病院小児科/医員）

坂木晴世 ICN（国立西埼玉中央病院 医療安全管理室）

美島路恵 ICN（東京慈恵会医科大学附属病院 医療安全管理室）

## 1. NICU における院内感染サーベイランス方法の改善

### A. 研究目的

この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。

### B. 研究方法

#### 1) 入力システム

##### <感染症定義>

感染症診断分類は荒川班の NICU300（現在作成中）に準ずる。

敗血症：血流感染・培養陰性の臨床的敗血症疑いもここに分類する。

肺炎：挿管・非挿管共にここに分類する。

髄膜炎：シャント後脳室炎も含み、ここに分類する。

腸炎：NEC およびカンジダ腸炎も含み、ここに分類する。

皮膚炎：軟部組織炎症も含み、NTED・SSSS と共にここに分類する。

その他：尿路感染とその他に含まれる疾患を含み、ここに分類する。

##### <原因菌分類>

感染症の原因菌は、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ状球菌）、MSSA（メチシリン感受性黄色ブドウ状球菌）、CNS（コアグラゼ陰性ブドウ状球菌）、緑膿菌、カンジダ、その他、菌不明に分けて入力する。

##### <入力の原則>

1. 同一発症日の同一菌による複数感染症は、それぞれ1感染症として登録する。

例：MRSA 敗血症・肺炎は、敗血症と肺炎の2感染症として登録

2. 同一感染症において、複数菌が関与する場合には、臨床上主なる起炎菌を登録する。