

	MAP1184c-1183c	MAP1393c-1392c	MAP2500-2499	MAP3533c-3532c
SM	2	1	1	1
EB	1	1	1	1
INH	1/2	1/4	1/2	1/4
RFP	2	1	2	1
LVFX	1	1	1	1
CAM	4	1	2	1
TH	1	1	1	1
AMK	1	1	1	1

Table 3. ABC familyに属する薬剤排出蛋白をコードする遺伝子を*M. smegmatis*で発現させたときのMICの変化(倍率)。MAP1184c-1183cを発現させたものはStreptomycin(SM)、RFP、CAMのMICが2-4倍上昇した。MAP2500-2499を発現させたものは、RFP、CAMのMICが2倍上昇した。

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・殺りくに重要な役割を果たしているマクロファージの一酸化窒素(NO)産生は、ヘルパーCD4⁺T細胞が産生するIFN- γ 、TNF- α や、CD40-CD40リガンド(CD40L)を介したマクロファージ-ヘルパーCD4⁺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。また、結核菌は細胞表面上のToll様受容体(TLR)を介してマクロファージを活性化する。

本年度は、マクロファージのNO産生におけるCD4⁺T細胞-マクロファージ相互作用の役割及びTLRによるBCG認識の役割を検討した。その結果、
①CD4⁺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⁺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。

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つながると考えられる。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一酸化窒素(NO)産生はIFN- γ 及びCD40-CD40リガンド(CD40L)を介したマクロファージ-CD4⁺T細胞

間相互作用によって調節されていることが報告されている。昨年度は、*in vitro*でのBCG感染実験系を用い、マクロファージの活性化におけるマクロファージ-CD4⁺T細胞間相互作用の役割を検討した結果、マクロファージのNO産生はToll様受容体(TLR)依存性とIFN- γ 依存性の機構によって調節される可能性が示唆された。本年度はマクロファージのNO産生誘導機序を明らかにすることを目的とし、検討を行なった。

B. 研究方法

1. *in vitro*におけるBCG感染マクロファージの調製法

C57BL/6J または CD40 欠損マウス(C57BL/6Jbackground)由来脾臓細胞をプラスチック製ディッシュに浮遊させ、BCG-Tokyo株またはGFP遺伝子を導入したBCG-Tokyo株(GFP-BCG)を添加し37°C

で一晩培養した。非付着性細胞を除去した後、付着性細胞を回収し BCG 感染マクロファージ (F4/80⁺ CD11b⁺細胞 ≥ 98%) として用いた。

2. CD4⁺ T 細胞、NK 細胞の調製
C57BL/6J マウス由来脾臓細胞より IMAG システム (BD Bioscience PharMingen) を用い、CD4⁺ T 細胞 (CD3⁺CD4⁺細胞 ≥ 90%) と NK 細胞 (CD49b⁺細胞 ≥ 70%) を精製した。
3. NO 産生の解析
NO 産生は NO 合成酵素である *iNOS* mRNA の発現を指標とした。BCG 感染マクロファージ単独培養、CD4⁺ T 細胞と共培養した BCG 感染マクロファージ、NK 細胞と共培養した BCG 感染マクロファージより経時的に 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 殺りく効果の解析
マクロファージ内での BCG 生菌数は GFP 蛍光強度を指標とした。BCG 感染マクロファージ単独培養及び CD4⁺ T 細胞と共培養した BCG 感染マクロファージの GFP 蛍光強度を 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 実験系において BCG は抗原提示細胞 (マクロファージを含む) 存在下に CD4⁺ T 細胞の活性化を十分に誘導出来る。そこで、この *in vitro* 感染系を用いて精製脾臓マクロファージの *iNOS* mRNA 発現誘導におけるマクロファージ-CD4⁺ T 細胞間相互作用及び自然免疫担当細胞上の TLR の役割を検討し、以下の結果を得た。

1. CD4⁺ T 細胞によるマクロファージの *iNOS* mRNA 発現誘導の検討

BCG 感染マクロファージと未感作 CD4⁺ T 細胞を共培養した。その結果、CD4⁺ T 細胞からの IFN- γ 産生及びマクロファージの *iNOS* mRNA 発現が経時的に誘導された。次に IFN- γ の役割を検討するために、BCG 感

染マクロファージと CD4⁺ T 細胞を共培養する際に抗 IFN- γ 抗体にて IFN- γ の作用を中和した。その結果、*iNOS* mRNA の発現は IFN- γ が作用する場合に比べ減弱するものの誘導された。さらにマクロファージと CD4⁺ T 細胞の相互作用における CD40-CD40L の役割を検討するために、CD40 欠損マウス由来のマクロファージを用いた。その結果、CD40 欠損マクロファージにおいても CD4⁺ T 細胞存在下に *iNOS* mRNA 発現が経時的に誘導された。

2. 自然免疫担当細胞上の TLR による BCG 認識が誘導するマクロファージの *iNOS* mRNA の検討

精製脾臓マクロファージに BCG を感染させたところ、感染 3 日後に弱いながら、*iNOS* mRNA の発現が誘導された。

NO の産生には IFN- γ が重要な役割を果たしている。NK 細胞は TLR2 により BCG を認識し IFN- γ を産生できることが報告されている。そこで、マクロファージに BCG を感染させる際に精製脾臓 NK 細胞を添加したが、NK 細胞からの IFN- γ 産生、マクロファージの *iNOS* mRNA 発現増強は見られなかった。

D. 考察

BCG 感染マクロファージを未感作 CD4⁺ T 細胞と共培養すると共培養開始後 1 日目で *iNOS* mRNA の発現が誘導された。この *iNOS* mRNA の発現と相関して、マクロファージ内での BCG 生菌数も共培養開始後経時的に減少することが明らかとなった。このことはこれまでに報告されているように、活性化 CD4⁺ T 細胞が産生する IFN- γ 及び CD40-CD40L を介したマクロファージと CD4⁺ T 細胞間相互作用が NO 産生に重要な役割を果たしていることを示唆している。そこで、培養中の IFN- γ を抗体添加により中和したが、*iNOS* mRNA 発現は減弱するものの誘導されること、CD40 欠損マクロファージを用い CD40-CD40L 相互作用が存在しない状態にて共培養を行なったが、*iNOS* mRNA 発現は全く影響を受けなかったことより、これまで報告されている IFN- γ や CD40-CD40L

を介さないマクロファージ-CD4⁺T細胞間相互作用によって誘導される NO 産生機構がマクロファージに存在する可能性が示唆された。今後は、IFN- γ 欠損 CD4⁺T細胞及び IFN- γ 欠損マクロファージを用いて IFN- γ の役割を、CD40 及び CD40L に対する機能中和抗体を用いて CD40-CD40L 相互作用の役割を明確に明らかにして行くと共に、NO 産生を誘導するマクロファージ-CD4⁺T細胞間相互作用を司る分子の同定を行なって行く予定である。

一方、精製マクロファージに BCG を感染させると、感染3日後から弱いながら *iNOS* mRNA の発現が誘導され、BCG 感染マクロファージ内の BCG 生菌数の減弱も観察された。このことはマクロファージが TLR を介した NO 産生誘導機構を有している可能性を示唆している。TLR からのシグナルは MyD88 や TRIF によって調節されている。今後、MyD88 欠損マクロファージ及び TRIF 欠損マクロファージを用い、マクロファージ上の TLR による BCG 認識が NO 産生を誘導しているか明らかにする予定である。

一方、NK 細胞もマクロファージ同様に TLR を発現している。我々の実験システムでは NK 細胞上の TLR による BCG 認識では NK 細胞による IFN- γ 産生は誘導されず、マクロファージからの NO 産生を増強することは出来なかった。我々は CD4⁺T細胞が産生する IFN- γ を中和することによりマクロファージ-CD4⁺T細胞相互作用によって誘導される *iNOS* mRNA の発現が減弱されることを見出している。このことは IFN- γ にはマクロファージの *iNOS* mRNA 発現を増強する効果があることを示している。TLR を介した BCG 認識では NK 細胞からの IFN- γ 産生を誘導出来なかったことから、自然免疫担当細胞だけでは結核菌の排除・殺りくに重要な役割を果たしている NO 産生を効果的には誘導出来ないことが示唆された。

E. 結論

BCG 感染マクロファージには IFN- γ や CD40-CD40L を介さない CD4⁺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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 Infect.*, 9:70-77, 2007.
- 2) Maeda, Y., T. Mukai, M. Kai, Y. Fukutomi, H. Nomaguchi, C. Abe, K. Kobayashi, S. Kitada, R. Maekura, I. Yano, N. Ishii, T. Mori, and M. Makino. Evaluation of major membrane protein-II as a tool for serodiagnosis of leprosy. *FEMS Microbiol. Lett.*, 272:202-205, 2007.
- 3) Kai, M., Y. Fujita, Y. Maeda, N. Nakata, S. Izumi, I. Yano, and M. Makino. Identification of trehalose dimycolate (cord factor) in *Mycobacterium leprae*. *FEBS Lett.*, 581:3345-3350, 2007.
- 4) Miyamoto, Y., T. Mukai, Y. Maeda, N. Nakata, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. Characterization of the fucosylation pathway in the biosynthesis of glycopeptidolipids from *Mycobacterium avium* complex. *J. Bacteriol.*, 189:5515-5522, 2007.
- 5) Duthie, M. S., W. Goto, G. C. Ireton, S. T. Reece, L. P. V. Cardoso, C. M. T. Martelli, M. M. A. Stefani, M. Nakatani, R. C. de Jesus, E. M. Netto, M. V. F. Balagon, E. Tan, R. H. Gelber, Y. Maeda, M. Makino, D. Hoft, and S. G. Reed. Use of Protein Antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clin. Vaccine Immunol.*, 14:1400-1408, 2007.

2. 学会発表
- 1) Contribution of GM-CSF on the enhancement of the T cell-stimulating activity of macrophages. Makino, M., Y. Maeda, Y. Fukutomi, T. Mukai, and T. Mori. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 42nd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Zengzhou, Henan, China, September 12-14, 2007.
 - 2) Detection of *M. leprae* DNA in nasal swab samples by LAMP method. Mukai, T., S. Izumi, C. Rosita, I. Agusni, Y. Miyamoto, M. Matsuoka, and M. Makino. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 42nd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Zengzhou, Henan, China, September 12-14, 2007.
 - 3) Clofazimine-induced cell death in human and mouse macrophages. Fukutomi, Y., Y. Maeda, and M. Makino. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 42nd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Zengzhou, Henan, China, September 12-14, 2007.
 - 4) Clofazimine-induced cell death in macrophages. Fukutomi, Y., Y. Maeda, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, January 31-February 4, 2008.
 - 5) Application of new serological test for leprosy in Vietnam. Kai, M., N. P. N. Ha, Y. Fukutomi, Y. Miyamoto, Y. Maeda, T. Mukai, N. T. Tan, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, January 31-February 4, 2008.
 - 6) Lipopeptide (LipoK) of *Mycobacterium leprae* activated antigen presenting cells and type 1 T cells. Maeda, Y., T. Tamura, Y. Fukutomi, M. Kai, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, January 31-February 4, 2008.
 - 7) Inhibition of the multiplication of *Mycobacterium leprae* vaccination with a recombinant BCG that secretes major membrane protein-II of *M. leprae*. Makino, M., Y. Maeda, M. Matsuoka, and T. Tamura. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, January 31-February 4, 2008.
 - 8) Utility of MMP-II for diagnosis of leprosy. Maeda, Y., M. Kai, Y. Fukutomi, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Pre-workshop, New Diagnostics and Molecular Epidemiology, Hyderabad, India, January 31-February 4, 2008.
 - 9) Search for *Mycobacterium leprae* antigens for sero-diagnosis. Kai, M., Y. Maeda, Y. Fukutomi, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Pre-workshop, Future Research Needs, Hyderabad, India, January 31-February 4, 2008.
 - 10) ハンセン病におけるマクロファージのサイトカイン産生調節機構. 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. 第80回日本細菌学会総会 2007年3月 大阪
 - 11) らい菌由来リポ蛋白の抗らい菌生体防御反応に及ぼす影響. 前田百美, 田村敏生, 福富康夫, 牧野正彦. 第80回日本細菌学会総会 2007年3月 大阪.
 - 12) 抗酸菌糖脂質生合成における fucose 転移酵素遺伝子の解析. 宮本友司, 向井 徹, 前田百美, 甲斐雅規, 中田 登, 中 崇, 矢野郁也, 牧野正彦. 第80回日本細菌学会総会 2007年3月 大阪.
 - 13) クロファジミンによるマクロファージの細胞死と caspase 活性化. 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. 第80回日本ハンセン病学会総会・学術大会

- 2007年5月 横浜.
- 14) 変異検出におけるダイレクトシーケンスとクローン化シーケンスの相違. 甲斐雅規, 倉繁昌浩, 松原久美子, 中田 登, 牧野正彦. 第80回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2007年5月 横浜.
- 15) LAMP 法によるらい菌遺伝子検出の応用. 向井 徹, 和泉眞蔵, 宮本友司, Cita Rosita, Indropo Agusni, 松岡正典, 牧野正彦. 第80回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2007年5月 横浜.
- 16) 結核菌分泌蛋白による Th1 分化誘導機構の解析: TCRによる抗原認識の役割. 下袴田陽子, 田村敏生, 牧野正彦, 高津聖志. 第90回日本細菌学会関東支部総会 2007年10月 東京.
- 17) Mycobacterium avium complex における fucose 含有糖脂質抗原の生合成解析. 宮本友司, 向井 徹, 前田百美, 甲斐雅規, 中田 登, 中 崇, 矢野郁也, 牧野正彦. 第90回日本細菌学会関東支部総会 2007年10月 東京.
- 18) ヒトマクロファージにおける抗らい菌活性誘導. 福富康夫, 牧野正彦. 第37回日本免疫学会総会 2007年12月 東京.

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

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

分担研究者：大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部 松本智成

研究要旨

Mycobacterium (M.) Avium症は、結核症と異なり有効な治療法がない。現在rifampin (RFP), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM)による加療が推奨されているが、クラリスの感受性が治療成績に影響を与えていると言われているCAM感受性株であっても排菌陰性化しない場合がある。治療抵抗性の肺M. avium症は、実は繰り返す持続感染発病状態を反映しているのかもしれない。または治療抵抗性の肺M. avium症は、同じ抗酸菌族でも結核菌とは異なる薬剤耐性機構を有するかもしれない。

本年度は、M. avium慢性持続排菌症例のVNTRを行い、再排菌症例はVNTRパターンが異なっていたが、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事を明らかにした。加療中感受性が変化してもVNTRは同一であった。さらに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解像度も低かった。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。

研究協力者：

阿野裕美（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部）

A. 研究目的

Mycobacterium (M.) Avium症は、結核症と異なり有効な治療法がない。現在rifampin

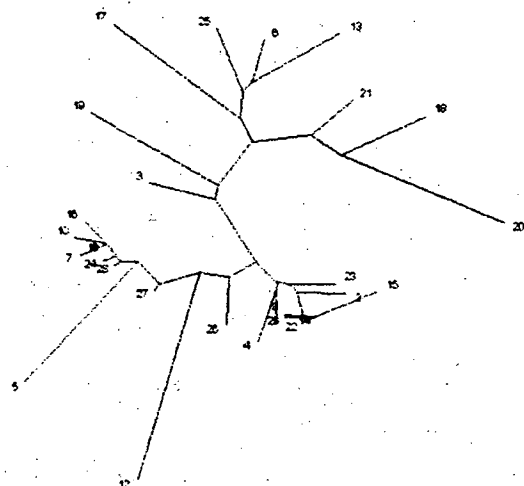


図. 当院で入手出来た、M. avium菌株のVirginie等のVNTRと西森等のVNTRの領域を組み合わせたVNTRによる系統樹

(RFP), ethambutol (EB), clarithromycin (CAM)による加療が推奨されているが、クラリスの感受性が治療成績に影響を与えていると言われているCAM感受性株であっても排菌陰性化しない場合がある。気管支拡張症等の宿主側の因子も関与するであろうが菌側の因子も関与するはずである。また、環境菌でもある非結核性抗酸菌症の再発は、必ずしも同じタイプの菌であるとは限らず、一旦は排除出来ても外来性再感染にて再発する場合もあり得る。さらに、M. aviumによる肺外感染症は比較的治りやすい傾向にあることより、治療抵抗性の肺M. avium症は、実は繰り返す持続感染発病状態を反映しているのかもしれない。または治療抵抗性の肺M. avium症は、同じ抗酸菌族でも結核菌とは異なる薬剤耐性機構を有するかもしれない。

本年度は、

1. 治療抵抗性の慢性持続排菌症例の薬剤耐性機構を検討するため、まず慢性持続排菌例にて、繰り返す再感染発病か否かをVNTRにて検討。
2. 再発は、内因性再燃か外来性再感染かをVNTRにて検討。また外来性再感染の場合、感染源は何かを目標に検索を行う。

B. 研究方法

RFP, EB, CAM投与にもかかわらず、慢性持続

排菌を示すM. avium菌株(29株)を時系列でVNTR測定を行った。薬剤感受性はMIC測定で判断した。M. AviumのVNTRは西森等[動物衛生研究所報告書、109, pp25-32, 2003], Virginie等[JCM, 45(8), p2404-2410, 2007]の方法に従った。血清型別は、抗体を用いて行った。系統樹は、Manhattan法で距離行列を求め、階層的クラスタリングには、fitchにより考案されたmaximum parsimony methodにて系統樹を作成した。

C. 研究結果

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解像度も低かった。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。

D. 考察

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おり、Wallance等の報告通り(AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 1998;158:1235-1244.)、polyclonal感染、および外来性再感染が疑われたが、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おり慢性持続感染が示唆された。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。

今後、さらなる検討を要するが今回の検討の途中段階ではRFP, EB, CAM投与にもかかわらず

慢性持続排菌する症例では、RFP, CAM感受性菌の単一の菌による感染が多いが何らかの原因によるRFP, CAMを含む薬剤抵抗性が示唆された。今回検討した菌株において各患者間のVNTRパターンは異なっていたが、5組はほぼ同一のVNTRパターン、うち3組は完全一致を示しており、居住地域が異なる為に、なんらかの菌的因子が示唆された。これらは系統樹解析にても示された。

Virginie等のVNTRと西森等のVNTRと比較し解像度が低かったが、これらの領域を組み合わせる事により解像度の上昇が見込まれる。

E. 結論

再排菌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。加療中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解像度も低かった。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。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 結核菌の分子疫学, 松本智成, 結核 82巻12号 Page933-940(2007. 12)
2. 特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX(Polymyxin B-immobilized Fiber Column)-DHP(Direct Hemoperfusion)の効果 2症例の比較, 吉田健史, 児玉昌身, 田村慶朗, 宍戸克子, 宍戸直彦, 石原英樹, 松本智成, 林下浩士, 鍛冶有登, 日本呼吸器学会雑誌 45巻11号 Page890-897(2007. 11)
3. 結核菌の分子疫学, 松本智成, 結核 82巻4号 Page304(2007. 04)
4. 結核菌の分子疫学, 松本智成, 呼吸器科 11巻4号 Page398-408(2007. 04)

2. 学会発表

1. 当院受診歴のあるeXtensively Drug Resistant Tuberculosis(XDR-TB:高度多剤耐性結核)の状況, 松本智成, 阿野裕美, 山口統彦, 永井崇之, 田村嘉孝, 感

- 染症学雑誌 81巻6号
Page767-768(2007.11)
2. IS6110-RFLPを用いた分子疫学解析に基づく、超多剤耐性結核(XDR-TB)の感染状況, 阿野裕美, 松本智成, 河原邦光, 高嶋哲也, 臨床化学 36巻Suppl. 2 Page187(2007.10)
 3. 当センターにおける人工呼吸管理を要した肺結核症例の臨床的検討, 久原華子, 山口徹, 田村嘉孝, 永井崇之, 松本智成, 高嶋哲也, 結核 82巻10号 Page802(2007.10)
 4. 多剤耐性肺結核の治療成績, 永井崇之, 久原華子, 山口徹, 田村嘉孝, 松本智成, 高嶋哲也, 結核 82巻10号 Page801(2007.10)
 5. 結核臨床におけるQFT-2GのPerformanceについて, 田村嘉孝, 山口徹, 久原華子, 永井崇之, 韓由紀, 松本智成, 高嶋哲也, 結核 82巻10号 Page801(2007.10)
 6. 結核発症関節リウマチ患者における抗TNF- α 製剤治療, 松本智成, 山口統彦, 日本臨床免疫学会会誌 30巻4号 Page307(2007.08)
 7. 肺結核を有する食道癌に対して同時に積極的に治療をおこなった2例, 平良高一, 田村嘉孝, 松本智成, 鈴木秀和, 福田晴之, 町田浩久, 富永和作, 渡辺俊男, 藤原靖弘, 荒川哲男, 日本癌治療学会誌 42巻2号 Page692(2007.09)
 8. 抗酸菌感染症臨床と細菌学 同一患者から経時的に分離した結核菌株による、16VNTRとIS6110-RFLPの安定性の検討, 阿野裕美, 松本智成, 永井崇之, 田村嘉孝, 高嶋哲也, 感染症学雑誌 81巻4号 Page516-517(2007.07)
 9. 感染症とサイトカイン レミケード投与により結核発症した関節リウマチ患者へのレミケード再投与(その後の経過), 松本智成, 山口統彦, 永井崇之, 田村嘉孝, 感染症学雑誌 81巻4号 Page508(2007.07)
 10. 膠原病の肺合併症 高蔓延地域大阪での膠原病治療中の結核患者50症例の検討, 山口統彦, 松本智成, 鳥羽宏和, アレルギー 56巻3-4 Page318(2007.04)
 11. QFT-2Gによる活動性結核補助診断の落とし穴, 松本智成, 久原華子, 山口徹, 田村嘉孝, 永井崇之, 高松勇, 土居悟, 阿野裕美, 河原邦光, 高嶋哲也, 結核 82巻6号 Page552(2007.06)
 12. 粟粒結核11症例におけるQFT-2Gの有用性の検討, 久原華子, 山口徹, 田村嘉孝, 永井崇之, 松本智成, 高嶋哲也, 結核 82巻6号 Page552(2007.06)
 13. 結核発症関節リウマチ患者に対するインフリキシマブ投与, 松本智成, 山口統彦, 史賢林, 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 51回・16回 Page250(2007.04)
 14. 膠原病、関節リウマチ治療中の結核発症についての検討(続報), 山口統彦, 松本智成, 永井崇之, 田村嘉孝, 高嶋哲也, 石原英樹, 南俊行, 鳥羽弘和, 日本呼吸器学会雑誌 45巻増刊 Page198(2007.04)
 15. レミケード投与により結核発症した関節リウマチ患者へのレミケード再投与(その理論と実際)の経過, 松本智成, 山口統彦, 阿野裕美, 永井崇之, 田村嘉孝, 高嶋哲也, 結核 82巻4号 Page442(2007.04)
 16. 膠原病治療中に発症した結核感染症についての検討(後報), 山口統彦, 松本智成, 永井崇之, 田村嘉孝, 高嶋哲也, 鳥羽宏和, 結核 82巻4号 Page441(2007.04)
 17. 抗結核化学療法中の副作用の原因薬剤の特定について DLST検査の特異度についての検討, 山口統彦, 永井崇之, 田村嘉孝, 松本智成, 高嶋哲也, 鳥羽宏和, 結核 82巻4号 Page413(2007.04)
 18. 当院受診歴のあるeXtensively Drug Resistant Tuberculosis(XDR-TB:高度多剤耐性結核)の状況, 松本智成, 阿野裕美, 永井崇之, 田村嘉孝, 高嶋哲也, 西森敬, 結核 82巻4号 Page375(2007.04)
 19. 多剤耐性結核の伝播とINH耐性遺伝子変異(katGS315T)の関連性の検討, 阿野裕美, 松本智成, 永井崇之, 田村嘉孝, 吉多仁子, 高嶋哲也, 結核 82巻4号 Page374(2007.04)
 20. 同一患者から経時的に分離した結核菌株による、16VNTRとIS6110-RFLPの安定性の検討, 阿野裕美, 松本智成, 永井崇之, 田村嘉孝, 高嶋哲也, 西森敬, 結核

- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
該当なし

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。本ガイドラインは一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。本ガイドラインは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の意見、および一般からのパブリックコメントを募集し、それに基づいて改訂を行った。

研究協力者

土井まつ子 愛知医科大学看護学部/学部長
仲井美由紀 愛知医科大学看護学部/准教授
脇本寛子 愛知医科大学看護学部/講師
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/准教授
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/准教授
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
平瀧洋一 東北大学医学部附属病院検査部/講師
金光敬二 東北大学大学院感染制御・検査診断学/准教授
宮里明子 東北大学大学院感染制御・検査診断学/助教
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/看護師長

印田宏子 HAICS 研究会/学術担当
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/助教

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、「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、「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) このガイドラインの作成にあたっては平成 18 年度にこの研究班において作成したものに基づいて、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、寄せられた意見を研究班員により再度検討し、内容を改訂した。その後さらに社会からパブリックコメントを募集し、同様の改訂作業を行った。

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策
15. 病原体別感染拡大防止策
16. アウトブレイク対応策

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（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「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（案）Ver. 5」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ある。今回まとめたガイドラインは昨年度に作成したガイドラインを原案として、各方面の専門職や社会一般へ意見招

請を行い、改訂したものであるが、今後も見直しが必要であると考えられる。

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. 須賀万智, 吉田勝美, 武澤純. 病院情報システムを活用した院内感染サーベイランスに関する検討. 環境感染. 22:197-202, 2007.
2. 武澤純. 病院感染対策にかかわるサーベイランス 全国的サーベイランスの現状と明らかになったこと 集中治療部門サーベイランス. Medical Technology. 35:476-484, 2007.
3. 小野寺睦雄, 高橋英夫, 真弓俊彦, 有嶋拓郎, 都築通孝, 鈴木秀一, 渡邊出, 武澤純. ICUにおける感染対策はこれでよいか. ICU入室中の院内感染症により付加的に発生する医療コストに関する検討. ICUとCCU. 31:645-651, 2007.
4. Oto J, Nishimura M, Morimatsu H, Katayama H, Onodera M, Takahashi H, Takezawa J. Comparison of contamination between conventional three-way stopcock and needleless injection device: a randomized controlled trial. Med Sci

- Monit. 13:417-21, 2007.
5. 武澤純, 小野寺睦雄. 特別セミナー「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」の概要. すくえあ. 11:6-9, 2007.
 6. 高橋英夫, 武澤純. 医療安全 手術室・ICUでの医療安全対策. 日本医師会雑誌. 135:2498-2502, 2007.
 7. Suka M, Yoshida K, Takezawa J. Epidemiological approach to nosocomial infection surveillance data : the Japanese Nosocomial Infection Surveillance System. Environmental Health and Preventive Medicine. 13:30-35, 2008.
 8. 武澤純. 周産期医療のパフォーマンスをどのように評価するか? - Pay for Performance の診療報酬への反映について - . 周産期医学. 38:9-14, 2008.
 9. 武澤純. ICUの診療パフォーマンス評価に基づく診療報酬のあり方. 日本集中治療医学会雑誌. (投稿中)
 4. Suka Machi, Oeda Shinishi, Ichimura Takumi, Yosida Katsumi, Takezawa Jun. Application of Multiple Neural Networks to time sequence data-prediction of Nosocomial Infection in intensive Care Unit Patients. MEDINFO 2007 Congress. 2007. 8. 24-27
 5. 武澤純. 感染対策の基礎知識 ガイドライン、手引きの解説など. 厚生労働省主催 感染症の院内感染防止のための研修会. 2007. 9. 6
 6. 武澤純. 院内感染の現状と対策. 医療の質・安全学会第2回学術集会&国際シンポジウム. 2007. 11. 23-25
 7. 武澤純. リスク管理としての院内感染対策 - 診療機能評価、病院経営、改正医療法との関連 -. 中国四国厚生局平成 19 年度医療安全に関するワークショップ 医療安全セミナー. 2007. 12. 2
 8. 小野寺睦雄, 武澤純, 高橋英夫. 院内感染が医療機関および社会に対して与える経済的影響に関する評価モデル. 第 23 回日本環境感染学会総会. 2007. 2. 22-23
 9. 高橋英夫, 武澤純, 小野寺睦雄, 真弓俊彦, 有嶋拓郎. 医療安全と院内感染の概念整理. 第 23 回日本環境感染学会総会. 2007. 2. 22-23

2. 学会発表

1. 武澤純. 特別講演 急性期病院における集中治療の役割とその評価. 第 16 回日本集中治療医学会東北地方会. 2007. 6. 30
2. Takezawa Jun. Quality Care during Mechanical Ventilation: Prevention of VAP. 11th Critical care symposium of Severance Hospital 2007. 2007. 7. 7
3. Takezawa Jun. ICU Performance Measurements Including Nosocomial Infection Program & Reimbursement. 14th International Symposium on Critical Care. 2007. 8. 3-5

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(案) (070828 ver. 5.0)

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：荒川直親

分担研究「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」

作成の研究会

武澤 純 (名古屋大学大学院医学系研究科感染・集中治療医学/教授(分担研究者))

荒川 直親 (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/外科総務部長)

伊田 弘子 (HAICS研究会/学術担当)

小野寺隆雄 (名古屋大学大学院医学系研究科感染・集中治療医学/助教)

金光 敬二 (東北大学大学院感染制御・検査診断学/准教授)

工藤 友子 (静岡県立静岡がんセンター/看護部長)

洪 愛子 (財団法人石渡協会認定部/認定部長)

鈴木 甲和 (国立感染症研究所細菌第二部/主任研究官)

上井まつ子 (愛知医科大学看護学部/学部長)

上野健太郎 (愛媛大学医学部附属病院集中治療部/准教授)

朝野 和典 (大阪大学医学部附属病院感染制御部/教授)

島居 啓三 (名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部/准教授)

仲井尚由紀 (愛知医科大学看護学部/准教授)

西村 匡司 (徳島大学看護学部医学部感染・集中治療医学/教授)

平野 洋一 (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/助教)

山根 一和 (国立感染症研究所細菌第二部/主任研究官)

藤本 寛子 (愛知医科大学看護学部/講師)

目次

作成の手順.....	1
院内感染対策に関連する法令等.....	3
院内感染対策の組織、権限、業務.....	7
標準的な感染予防策.....	11
感染経路別予防策.....	14
職業感染対策.....	17
院内感染対策のための抗菌薬の適正使用.....	20
病棟環境の整備・衛生管理.....	22
器材の洗浄・消毒・滅菌.....	28
膀胱留置カテーテル関連尿路感染対策.....	30
人工呼吸器関連肺炎対策.....	32
手触部位感染対策.....	36
血管留置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.....	45
内視鏡関連感染対策.....	48
病原体別感染拡大防止対策.....	51
アウトブレイク対応策.....	56

作成の手順

本「手引き」は院内感染防止のために有効と報告されてきた診療・看護の文献の中から、以下のよ
うに evidence-based clinical practice guideline 作成の方法に従って批判的吟味を行い、エビデンスのレ
ベルと推奨度等を合意会議で決定した上で、医療施設において施行されるべき標準的な院内感染対策
として作成された。なお、今回の手引きには、病院全体の施設、設備に関わる「建築衛生学」や「空
調」、「水」の管理については、除外している。また今般の区画法改正では、医療機関が独自に当該施
設の特性を考慮して院内感染マニュアルを作成することが義務づけられているため、本手引きは改正医
療法及び感染症法、並びに平成18年度診療報酬改定も考慮に入れて作成されている。

a) 「手引き」の目的

本「手引き」は上記法令や診療報酬改定に伴って医療機関が院内感染対策のマニュアルを独自に作
成する際の参考として活用されることを目的としている。

b) 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, 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。

c) 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; 5(2 Suppl):2S-4S) を参考に、引用文献に I
～IV までランク付けした (表1)。法分等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、「IC」として推奨しないとされた。また、RCT によらなくても、
その研究結果が明らかであったり、事故報告などから明らかになった危険性の高い処置を肯定したりす
る場合には、科学的根拠が脆弱でも「III A」という推奨がなされた。推奨のレベル決定は研究班構成
員全員の合議によって行った。また、Evidence-based Medicine (EBM) の原則に従って、動物実験や
ベンチタステイは推奨の科学的根拠とはしなかった。

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……つの RCT や meta-analysis による実証
II	RCT ではない比較試験、片側化されていない RCT、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、通達、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/しない	～する、または、～しない、
B	一般的に推奨する/しない	～する方がよい、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、

d) 本「手引き」に関しては、原案作成後、厚生労働省院内感染対策中央会議、感染症専門学会、職
能団体、病院関係などの専門職組織に意見を提出するとともに、パブリックコメントの募集を行い、
寄せられた意見について研究班員による検討を行い、合意に基づいて修正等を行った。

e) 定期的見直しの必要性

この「手引き」は現時点での推奨に根拠を与える文献と、一部、院内感染事例報告等を参考に作成
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」
では院内感染対策の中で院内感染を引き起こす頻度の高い手洗いや作業行程の衛生管理の標準化をはか
ったが、新生児・小児や易感染性患者、あるいは特定の部署 (ICU、NICU、手術室、外来、細菌検査
室等) などでは特別な院内感染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。

院内感染対策に関連する法令等

1 届出

- 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」)に則り、以下の患者、疑似症患者、無症病原原体保有者等を診断した時においては管轄の保健所に届出を行う。(IVA)
- 1.1.1 全ての医療機関において、感染症の患者等を診断(死亡検案事例も含む)したときの届出
- 1.1.1.1 一類感染症患者(疑似症患者、無症病原原体保有者を含む)：直ちに届ける
- 1.1.1.2 二類感染症患者、無症病原原体保有者：直ちに届ける
- 1.1.1.3 三類感染症患者、無症病原原体保有者：直ちに届ける
- 1.1.1.4 四類感染症患者、無症病原原体保有者：直ちに届ける
- 1.1.1.5 五類感染症患者(全数把握)(後天性免疫不全症候群、梅毒は無症病原原体保有者を含む)：7日以内に届ける
- 1.1.1.6 新感染症にかかっていると疑われる者：直ちに届ける
- 1.1.1.7 指定届出感染症患者：指定時に定める期間までに届ける
- 1.1.2 指定届出機関においては、五類感染症のうち指定届出届も届ける。(IVA)
- 1.2 「感染症法」に規定される届出は届出先の保健所長を經由して都道府県知事に届ける。(IVA)
- 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)。(II)

2 医療機関における体制

- 2.1 医療機関内の体制
- 2.1.1 院内感染対策の体制を準備する。(IV-A)
- 2.1.1.1 院内感染対策のための指針の策定。(IVA)
- 2.1.1.2 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)
- 2.1.1.3 職員に対する院内感染対策のための研修の実施。(IVA)
- 2.1.1.4 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 外部との連携体制
- 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良い。(IV-B)
- 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・助言体制を確保する方が良い。(IIIB)

	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、痘毒、南米出血熱、ペスト、マールブルグ病、ラッサ熱
二類感染症	急性腸炎菌、結核、ジフテリア、重症急性呼吸器症候群(SARS)コロナウイルスに限る)
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、パルチフス
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、野馬病、ウエストナイル熱、エキノコックス症、オウム病、回盲結、コクシジオシス症、サルモ、胃腸炎性出血熱、つつかん病、デング熱、ニハウイルス感染症、日本紅斑熱、日本脳炎、ハンタウイルス肺症候群、Bウイルス病、アルゼンチン熱、発熱チチアス、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、オムスク山出血熱、キヤサキ森林脳炎、西部ウマ腺炎、タニシ介腺炎、東部ウマ腺炎、炭疽、ペネズエラウマ腺炎、ヘントラウイルス感染症、リフトバレー熱、類炭疽、ロッキー山炭疽
五類感染症	(全数把握)アメーバが菌、ウイルス性肝炎(E型肝炎及びA型肝炎を除く)、急性腸炎(ウエストナイル腺炎、日本脳炎、西部ウマ腺炎、タニシ介腺炎、東部ウマ腺炎、及びペネズエラウマ腺炎を除く)、クリプトスポリジウム症、クロイツフェルト・ヤコブ病、細菌性髄膜炎、細菌性肺炎、後天性免疫不全症候群、ジアルジア症、細菌性腸炎性腸炎、先天性胆道閉鎖、梅毒、髄膜炎、VISA感染症、VRE感染症(定着型)RSウイルス感染症、咽頭炎、A群溶血性レンサ球菌髄膜炎、腸炎性腸炎、腸炎性腸炎、水痘、手足口病、伝染性紅斑、急性性発熱、百日咳、頭しん、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)、急性出血性結核、流行性角膜炎、季節性ウイルス感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋病、梅毒、クラミジア菌(オウム病を除く)、細菌性髄膜炎(髄膜炎性髄膜炎を除く)、PRSP感染症、マイコプラズマ菌、成人麻疹、無菌性髄膜炎、MRSA感染症、MDRP感染症
新感染症	(人から人に伝染すると認められる疾病であって、既知の感染症と結核等が明らかでない限り、その伝染力及び感染力の程度から判断した危険性が極めて高い感染症)
指定感染症	(既知の感染症のうち一類～三類感染症に分類されないがそれらに準じた対応が必要として指定された感染症)インフルエンザ(H5N1)

3 立入検査等 (6-8)

- 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ことがある。(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、閉鎖を命じられることがある。(IVA)

4 業務委託 (9-12)

- 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できる。(IVC)
- 4.2 施設機関の管理者は、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事項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）^(13,14)

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検査結果のパターン等が医療機関の感染情報として把握、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を徹底させるとともに、各病室に水道又は擦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、主任の院内感染管理者が配置されていることが含まれる。(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⁽¹⁵⁾。

6.2 事業者は、労働者を就業させる建造物その他の作業場について、清潔等に必要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⁽¹⁶⁾。

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⁽¹⁷⁾。

6.4 事業者は、病清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⁽¹⁸⁾。

6.5 事業者は、病原体により汚染された排気、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⁽¹⁹⁾。

6.6 事業者は、病原体による汚染のおそれ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、保護靴、保護眼鏡、呼吸用保護具、風物等適切な保護具を備えなければならない⁽²⁰⁾。

6.7 事業者は、保護具又は器具の使用によって、労働者に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⁽²¹⁾。

6.8 事業者は、病原体によって汚染のおそれ著しい作業場においては、作業場外に休養の設備を設けなければならない⁽²²⁾。

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するときは、洗眼、洗身若しくはうがい用の設備、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⁽²³⁾。

文献

- (1) 感染症法第12条第1項
- (2) 感染症法第69条第1項第1号
- (3) 医業法第6条の10
- (4) 医業法施行規則第1条の11第2項第1号
- (5) 医業法施行規則における院内感染の防止について（平成17年2月11日医政第0201004号）の附記
- (6) 医業法第24条第1項
- (7) 医業法第25条第1項
- (8) 医業法第29条第1項第3号
- (9) 医業法第15条の2
- (10) 医業法施行令第4条の7
- (11) 医業法施行規則第9条の7～15
- (12) 建設、非建設等の業務委託について（平成5年2月15日指第14号）
- (13) 基本建設費の施設基準等（平成18年3月6日厚生労働省告示第93号）
- (14) 基本建設費の施設基準等及びその届出に関する手続きの取扱いについて（平成18年3月6日医政第0306002号）
- (15) 労働安全衛生法第23条第1項第1号
- (16) 労働安全衛生法第23条
- (17) 労働安全衛生規則第35条第1項第5号
- (18) 労働安全衛生規則第61条第1項1号
- (19) 労働安全衛生規則第581条
- (20) 労働安全衛生規則第593条、第594条
- (21) 労働安全衛生規則第598条
- (22) 労働安全衛生規則第614条
- (23) 労働安全衛生規則第625条1項