

200829016A

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

医療機関における感染症伝播に関する研究

(H19 - 新興 - 一般 - 001)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 宮崎 久義 (平成20年4月～8月)
切替 照雄 (平成20年9月～平成21年3月)

平成21 (2009) 年3月

目 次

I. 総括報告書	1
医療機関における感染症伝播に関する研究 切替 照雄	
II. 分担研究報告	9
1. ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価 切替 照雄	11
2. 国立国際医療センターホームページを通じた情報発信 工藤宏一郎	23
3. <i>Clostridium difficile</i> 施設内感染における研究 加藤 はる	25
4. 行動分析によるEBM創出 中村 浩幸	27
5. 消毒・滅菌ガイドラインの作成 大久保 憲	33
6. 医療機関における感染症伝播に関する研究 河野 文夫	48
7. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査 西岡みどり	50
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	93
IV. 研究成果の刊行物・別刷・資料	97

I. 総括報告書

医療機関における感染症伝播に関する研究

主任研究者 切替照雄

国立国際医療センター研究所感染症制御研究部 部長

医療機関における感染症伝播に関する研究

主任研究者 切替 照雄 国立国際医療センター

研究要旨

様々な医療現場での院内感染のハイリスクポイントを同定し、そのリスク管理体制を総合的に確立するために、全国の医療機関の感染制御チーム（ICT）の協力を得て、様々な規模の医療機関による研究グループを組織した。全国の医療機関を対象に、院内感染症対策の実態及び改正感染症法の周知に関するアンケート調査の結果、専門の医療従事者の不足、ICT活動の拡大、特定感染症対応マニュアルの普及など改善すべき点が明らかになった。特定病原体の管理・所持に関しては、医療機関が適切に対応している実態が明らかとなった。病院、診療所を合わせて5,000施設に対してアンケートを実施した。器材の洗浄、一次洗浄の状況、滅菌の質保証、滅菌バリデーション、感染制御のための手指衛生、手術時手洗い、術野消毒や術後創の消毒、消化器内視鏡の処理などの状況が明らかとなった。特に中規模・小規模病院での可能な院内感染対策活動のあり方を議論する必要が明確化してきた。*Clostridium difficile* 関連下痢症・腸炎を疑った症例から採取された糞便検体から *C. difficile* 分離培養を行い、分離菌株の解析を行う研究協力体制を、国立感染症研究所と3医療施設で整えた。手指衛生などの行動分析しやゲノム疫学による EBM 実施した。

分担研究者

工藤宏一郎 国立国際医療センター
国際疾病センターセンター長
加藤 はる 国立感染症研究所
細菌第二部主任研究官
中村 浩幸 国立成育医療センター研究所室長
大久保 憲 東京医療保健大学医療情報学科教授
河野 文夫 国立病院機構熊本医療センター
副院長
西岡みどり 国立看護大学校
看護学部基礎看護学教授

児室などの場所、診療、手術行為、カテーテル挿入、輸液製剤の調整、抗菌薬の使用、内視鏡検査、人工呼吸、室内清掃などの医療行為を分析し、また、医療事故の起こりやすい時間帯の解析し、その原因を追究する。医療機関の規模や種類に応じて30～50の研究協力施設の感染制御チーム（ICT）の協力を得て、医療機関の規模や種類に応じた院内感染発症のハイリスク部署、医療行為や時間帯などを同定する。その結果を基に、従来の厚生労働省あるいは諸学会のガイドラインやマニュアルを再点検し、院内感染発症のリスク管理方法の開発、機器や人材の配置、医療行為のモニター方法を開発する。特に初年

A. 研究目的

本研究の目的は、院内感染のハイリスクポイントを同定し、そのリスク管理体制を確立するところにある。通常の病棟、手術室、救急外来、新生児未熟

度には感染症法の改正が予定されている。本研究では、院内感染のリスク管理の面から医療機関への感染症法の周知させるための研究を、消毒・滅菌手法や感染性廃棄物の院内取り扱いを見直しを含めて実施した。

B. 研究方法

本研究では、主任研究者を中心に様々な規模の医療機関の協力を得て、研究班員を含め、研究グループを組織し、医療現場で実施可能な院内感染防止のリスク管理システムを構築する。具体的には、以下の項目を研究する。(1) 研究分担および協力施設(20施設)において、医療機関の規模や種類に応じた院内感染発症のハイリスク部署、医療行為や時間帯などを同定する。(2) 抗菌薬の使用実態と薬剤耐性菌による感染症発症の関連を調査する。(3) 院内感染事例の分子疫学解析を行い、感染伝播のクリティカルポイントを解明する。また、*Clostridium difficile*、ノロウイルス、MRSA及び多剤耐性緑膿菌による院内感染事例について疫学的観点から解析を行い、これらの細菌や耐性菌が国内の医療施設内で伝播・拡散するリスク要因について分析を行う。(4) 医師、看護師、コメディカルスタッフ、クラーク等の行動分析を行い、院内感染事例を調査する。(5) 改正が予定されている感染症法に対する医療機関への周知をはかるための指針を作成する。(6) 消毒・滅菌手法や感染性廃棄物の院内取り扱いを見直し、あらたな指針を作成する。本年度は、(1)において院内感染発症のハイリスク部署、医療行為、時間帯の抽出、同定を行う。同時に抗菌薬の使用実態と薬剤耐性菌による感染症発症の関連調査を行なった。(2) 国内の医療施設においてICTTと共同で院内感染事例を疫学的に調査解

析し、情報を収集蓄積した。(3) 抗菌薬の使用実態と薬剤耐性菌による感染症発症の関連を調査する。(4) 医師、看護師、コメディカルスタッフ、クラーク等の行動分析を行い、院内感染事例を調査する。(5) 改正感染症法の改正点をまとめた説明書を作成し、各医療機関の対応に関するアンケート調査を実施した。(6) 消毒・滅菌手法や感染性廃棄物の院内取り扱いをアンケート調査するとともに、問題点科学的検証の必要な点を抽出した。

(倫理面への配慮)

院内感染症の発症状況に関する研究については、患者氏名などの個人情報には扱わない。院内感染の証明や感染経路究明の際は、個人名が同定されないように氏名や年齢、年月、疾患名などを匿名化し、患者個人のプライバシーを守る。とくに事例検討の際には病院名なども匿名化し、病院名や患者名が特定できないように配慮する。集積した個人・病因データは個人情報保護法に遵守した方法で主任研究者の情報管理室で管理する。疫学研究を実施する場合には、あらかじめ各研究者が所属する施設と共同研究の相手先である医療機関の双方での倫理審査委員会などに申請し、許諾、承諾などを得た上で研究を実施する。職員調査の場合は、職務上の上下関係が圧力にならないよう配慮する。

C. 研究結果

1. 院内感染症対策の実態及び院内感染対策手順作成に関する研究

昨年度、院内感染症対策の実態及び改正感染症法の周知に関してアンケート調査を実施した。院内感染対策として、院内感染防止委員会活動や院内感染防止のための講習会開催等の活動が大多数の病院で実施されており、院内感染対策活動が全国の医療機関で実践されている実態が明らかとなった。一方

で、ICDやICNなどの資格をもった専門の医療従事者の普及、院内感染担当専任者の設置、ICTの導入、特定感染症患者が発生した場合の対応マニュアルの普及、結核検査室での安全対策の普及等、医療機関が今後改善すべき点が明らかになった。特に中規模・小規模病院では、専門の医療従事者がいなくICTがない病院の割合が非常に高く、このような施設で可能な院内感染対策活動のあり方を議論する必要がある。

また、様々な規模の医療機関による研究グループを組織し、感染対策手順例を収集した。収集した手順例には、ポスター、掲示物、フローチャート、m病棟ラウンドチェックリストなど実際に現場で使われている物を収集した。外来における感染対策、*Clostridium difficile*施設内感染の手順例なども新たに収集した。

2. 感染制御法の普及に関する研究

感染制御知識の普及があらゆる医療施設に対して望まれている。普及させるための手段として、自施設内で安価に情報が得られるインターネットを最も有効な手段と考え、現場の医療従事者にとって使いやすいウェブサイトを作成することを目的とし、感染症診療のナショナルセンターと位置づけられる国立国際医療センターのホームページ内に院内感染に関するウェブサイト <http://www.dcc.go.jp/> を開設した。

3. 消毒・滅菌ガイドラインの作成：すべての医療施設に適用できる消毒と滅菌のガイドラインの作成

平成20年5月12日に施行された感染症法に示された新しい類型分類に基づき、該当する病原菌による感染制御のために、医療現場では具体的な対応法

を徹底する必要がある。そのため、「医療機関における感染症伝播に関する研究班」のもとに、分担研究として「消毒と滅菌のガイドライン」の改定版作成をおこなうこととなった。昨年実施した病院、診療所に対する洗浄・消毒・滅菌に関するアンケートから現状を把握、分析して、診療所から大病院に至るまでのすべての医療施設を対象とする新しいガイドライン作成を目指している。

平成20年度は、米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) から新しい滅菌と消毒に関するガイドラインが発表されており、それを参考にして最近のエビデンスや我が国固有の対応なども踏まえて、今回の改訂感染症法に準拠した我が国独自のガイドラインを制作したい。

4. *Clostridium difficile* 施設内感染における研究

医療施設において *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) 症例から分離された 104 菌株の解析を行った。病院 A (千葉県) では、複数症例への伝播を示唆するクラスターは認められるものの、同一クローンが施設内にひろがっている所見はなかった。病院 B (愛知県) および病院 C (長野県) では、それぞれ PCR ribotype yok および type smz 株が優勢であり、遺伝子背景が同一の菌株が施設内で伝播していることが示唆された。病院 A では、欧米で流行株として問題となっている BI/NAP1/027 (UK-PCR ribotype 027) 株が分離された症例を 1 例認めた。BI/NAP1/027 株は、兵庫県の医療施設において分離された菌株においても 1 株認められた。一方、CDI の実際的な院内感染防止手順をフローチャートおよび表にまとめた。

5. 行動分析による EBM 創出

手指衛生は、全ての医療機関において感染症伝播を制御する上で最も重要な対策の一つである。医療機関における手指衛生行動の定着に向けた効果的な対策の確立を目的として、医療従事者の手指衛生行動を行動分析的視点に基づいて検討した。その結果、手指衛生行動の定着に関与する要因の同定および手指衛生行動の定着に向けた対策の立案に当たって、行動分析的視点は有用な情報を提供し得ると考えられた。また、医療従事者の手指衛生に対する価値の再認識および組織における手指衛生に対する価値観の共有化は、手指衛生行動に影響を及ぼす要因となり得ると考えられるため、手指衛生行動の定着促進を目的とした意識面からのアプローチについて検討を行った

6. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査

本研究は、中小規模施設向けのサーベイランス手順書策定を最終目的とする3年計画の2年目である。今年度は「施設規模・資源別サーベイランス実態調査報告書」を取りまとめた。調査結果からはサーベイランスに必要な資源および実施状況の詳細とともに、中小規模施設でも大規模施設と同等の人員費が感染管理活動に投じられていることが明らかになり、中小規模施設の感染管理活動支援のために診療報酬上の優遇措置が必要と考えられた。

調査結果をもとに中小規模施設に適した医療関連サーベイランスとして6種類を特定し、簡便な手順書案を策定した。6種類のサーベイランス手順書案は、研究グループで検討を行い改訂をし、さらに埼玉県の感染管理者のネットワークで意見収集を行い再改訂した。

最終年度は手順書案についての意見収集を継続し、中小規模施設の感染管理担当者を対象としたサ

ーベイランス研修会等を実施して検討を重ね、手順書を完成させる予定である。

7. 医療機関における感染症伝播に関する研究

国立病院機構熊本医療センターにおいて、全入院患者を対象とする包括的院内感染サーベイランスが1986年より続けられている。これは院内感染症の積極的発見とその疫学調査分析を目的として行うものである。当院での包括的院内感染サーベイランスの有用性を検討、分析した。

病棟のMRSAの検出数は、昨年に比べ大幅な増加がみられた。新入院患者数の増加も併せて考察しても増加傾向といえる。MRSAでは、持ち込み例が多く、新規検出菌の約3割~4割が持ち込みと考えられる。現在最も問題とされている多剤耐性緑膿菌は、2人と昨年に比べさらに減少し、そのすべてが保菌状態であり、治療を要する感染症はなかった。しかし、MRSAにみられるように持ち込みによる耐性緑膿菌感染の可能性はいつもあるので常に院内感染対策の徹底が必要と思われる。セラチア菌は、当院では耐性菌の検出はまだみられていないが明らかに増加傾向にある。またESBLについても、明らかに増加していることが裏付けられた。

8. ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価

ゲノム疫学による院内感染起因菌の分離・同定・解析、そして感染伝播リスクの評価は、医療現場における感染伝播リスク軽減のために重要と考えられる。全ての医療従事者は、感染伝播リスクを周知し、その対策が適正に行なわれているかどうかを把握する為に、医療現場のエビデンスを収集・解析し、新たな対策を提案・実行しなければならない。本研究では、病院全体を対象としたMRSAの分子疫学解析を、2つの協力医療施設に関して実施し、医療施設における院内感染の現状を解析した。緑膿菌の分子疫学解析は、6つの協力医

療施設に関して解析を実施した。その結果、どのような特性の院内感染起因菌が、すなわち、どのような遺伝子背景をもった菌株が院内感染に関与するのかといった、起因菌の推定や経時的な事例解析が院内感染対策の施設評価に有効であることがわかった。

D. 考案

院内感染は細心の注意を払っても、2-10%の頻度で発症し、患者の入院期間が延びるばかりでなく、重症化し死に至ることもある。院内感染を極力防止することは、医療施設の本来の機能を発揮する環境を整えるばかりでなく、患者・国民に安全な医療を提供することであり、更には医療経済的にも無駄な医療費の削減に繋がる経済効果もある。本研究では、医療現場による研究グループを研究班のコアとして、様々な院内感染の専門家を分担研究者とした。実効性のある院内感染対策を構築するためには、本研究班のような医療現場によるボトムアップ型の研究が必要である。

成果として、医療機関の規模や種類に応じた院内感染発症のハイリスクポイントを同定することによって、施設規模や類型別の院内感染管理基準（ミニマムリクアイアメント）が提言できる。また、これに基づいた手順書、EBM感染制御等のガイドラインを改訂、院内感染対策の面から可能な抗菌剤使用法を提示する。感染症法の医療施設における指針を作成する。消毒・滅菌手法や感染性廃棄物の院内取り扱いを見直し、あらたな指針を作成する。これらの提案を通して、わが国の様々な医療機関における院内感染のリスクの低減化することができる。本年度は、昨年実施した院内感染症対策の実態及び改正感染症法の周知に関するアンケート調査、医療施設における洗浄・消毒・滅菌に関する状況を把握するための調査、感染管理者を対象に施設規模・資源

別サーベイランス実態調査の結果の解析・公表が進んだ。中小医療施設でも実行可能な感染対策手順、サーベイランス、中小病院で実際に分子疫学調査し感染対策に関する介入などを実施した。消毒・滅菌ガイドラインの作成、*Clostridium difficile*施設内感染対策、行動分析による有効な手指衛生等の研究が進んだ。

E. 結論

院内感染対策活動が全国の医療機関で実践されている実態が明らかとなった。一方で、ICDやICNなどの資格をもった専門の医療従事者の普及、院内感染担当専任者の設置、ICTの導入等、医療機関が今後改善すべき点が明らかになった。今後は、中小病院での実施可能な感染制御手順書の評価、具体的な医療器材の殺菌法（プリオンを含む）と新興感染症病原体対策、手指衛生の遵守率向上・定着ための共通する問題点及び成功要因を分析し、解決策の立案、*Clostridium difficile*の感染対策指針、中小施設向けサーベイランス手順書案の埼玉県複数の施設での試行と講習会開催を実施する。

F. 研究発表

1. 宮崎久義、切替照雄：医療施設における感染制御の組織化の現状、日本医事新報、印刷中
2. Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T: AAC(6')-Iaf, a novel aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase from multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, *Antimicrob. Agents Chemother.*, in press.
3. Kirikae T, Mizuguchi Y, Arakawa Y: Investigation of isolation rates of *Pseudomonas aeruginosa* with and without

multidrug resistance in medical facilities and clinical laboratories in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 612- 615. 2008.

4. Sekiguchi J, Morita K, Kitao T, Watanabe N, Okazaki M, Miyoshi-Akiyama T, Kanomori M, Kirikae T: KHM-1, a novel plasmid-mediated metallo-beta-lactamase from a *Citrobacter freundii* clinical isolate, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52: 4194-4197, 2008.
5. 西岡みどり:日本と欧米での手術部位感染サーベイランス結果の違い. *INFECTION CONTROL* 18(1):50-53, 2009
6. 西岡みどり, 森那美子, 坂木晴世, 藤田烈, 沼直美, 平松玉江, 森兼啓太:日本における医療関連感染サーベイランスと病院規模に関する文献検討. 国立看護大学校研究紀要、印刷中

G. 知的所有権の取得状況

なし

II. 分担研究報告

1. ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価・・・・・・・・・・ 11
切替 照雄
2. 国立国際医療センターホームページを通じた情報発信・・・・・・・・ 23
工藤宏一郎
3. *Clostridium difficile* 施設内感染における研究・・・・・・・・ 25
加藤 はる
4. 行動分析によるEBM創出・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
中村 浩幸
5. 消毒・滅菌ガイドラインの作成・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
大久保 憲
6. 医療機関における感染症伝播に関する研究・・・・・・・・ 48
河野 文夫
7. 病院施設の規模別の感染対策の実態調査・・・・・・・・ 50
西岡みどり

ゲノム疫学による感染伝播リスクの評価

分担研究者 切替 照雄 国立国際医療センター研究所 感染症制御研究部

研究要旨 ゲノム疫学による院内感染起因菌の分離・同定・解析、そして感染伝播リスクの評価は、医療現場における感染伝播リスク軽減のために重要と考えられる。全ての医療従事者は、感染伝播リスクを周知し、その対策が適正に行なわれているかどうかを把握する為に、医療現場のエビデンスを収集・解析し、新たな対策を提案・実行しなければならない。本研究では、病院全体を対象としたMRSAの分子疫学解析を、2つの協力医療施設に関して実施し、医療施設における院内感染の現状を解析した。緑膿菌の分子疫学解析は、6つの協力医療施設に関して解析を実施した。その結果、どのような特性の院内感染起因菌が、すなわち、どのような遺伝子背景をもった菌株が院内感染に関与するのかといった、起因菌の推定や経時的な事例解析が院内感染対策の施設評価に有効であることがわかった。

A. 研究目的

院内感染対策は医療行為の1つである。従って院内感染対策を実施するにあたっては、科学的な根拠を検証する必要がある。言い換えると、院内感染対策はエビデンスにもとづくものであるべきである。ゲノム疫学による院内感染起因菌の分離・同定・解析を実施し、医療従事者が感染伝播リスクを周知し、新たな院内感染対策を行わなければならない。

本研究では、医療施設で分離されたMRSAおよび緑膿菌の分子疫学解析を実施し、1施設内における院内感染の事例解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

1. MRSAの分子疫学解析

東京都A病院では院内のMRSAに関して、平成12年から毎年、分子疫学調査を実施している。具体的には、パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)解析を行い、初年度に見出された流行株「A1株」の

PFGEパターンを基準として、以後毎年分離されるMRSA臨床分離株との比較クラスター解析を実施している。今年度は、平成20年10月6日から11月6日の1ヶ月間に、26名の入院患者から分離されたMRSA26株(一患者一株)についての分子疫学解析を行った。また、今年度は香川の医療施設(以下、香川B病院と呼ぶ)で分離されたMRSAの分子疫学解析も実施した。

2. 多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

平成20年度は、6施設の医療施設より分子疫学解析のご協力をいただき、多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析を実施した。具体的には、パルスフィールドゲル電気泳動、薬剤感受性試験およびO抗原血清型試験を行った。薬剤感受性試験は、6種類のβラクタム剤(PIPC、P/T、CAZ、IPM、MEPM、AZT)、3種類のアミノグリコシド剤(AMK、ABK、GEM)、ニューキノロン剤(CPFX)、グルコペプチド剤(PMB)の計11剤を用いて微量液体希釈法により行った。当研

研究室では、これまでに東日本において感染伝播が観察される高度多剤耐性緑膿菌IMCJ2.S1株を同定しており、この株との比較解析も実施した。

(倫理面への配慮)

研究対象は、患者情報と完全に切り離された臨床分離株を使用する。本研究内容は、疫学研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)の対象外である。

C. 研究結果

1. MRSA の分子疫学解析

平成20年度は2つの医療施設(東京 A 病院および香川 B 病院)において分離されたMRSAの事例解析を行った。

(東京都A病院)

東京都 A 病院において、10月の1ヶ月間に全23病棟の入院患者からMRSAをスクリーニングした結果、26株(患者1名につき1株)を取得した。これらの株に対しパルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)で解析した結果、21種類の泳動パターンが認められ、その内16種類が新規のパターンであった(図1、2)。A1の近縁株は、基準株であるA1の他、A9、A92(AI26)、A118及び新規のパターンであるA125からA129を含む9パターンに分けられた。A1、A9及びA92(AI26)の3パターンはそれぞれ2株(7.8%)存在したが、異なる病棟からそれぞれ1株ずつ分離された。A118及びA125からA129の6パターンは異なる病棟からそれぞれ1株ずつ分離された。A9はA1と最も近縁であり、90%の相同性を示した。A125はA1と85%の相同性を示し、A126ならびにA127は82%の相同性を示した。A92(AI26)はA1近縁株の中で最もA1と相同性が低いが、A118とは86%の相同性を示し、A128はこれらのパターンと80%の相同性を示し、A129は77%の相同性を示した。これらA1

近縁株と66%の相同性を示したのは新規のパターンであるCC3であった。

A1近縁株以外の14株の内、2株(7.8%)出現した泳動パターンはAE1及び新規のパターンのBT2の2パターンで、それぞれ異なる病棟から1株ずつ分離された。新規のパターンのうちAE3がAE1と最も近縁で95%の相同性を示し、AE6は77%の相同性を示した。また、BT3はBT2と最も近縁で80%の相同性を示した。CZ3とCZ4は互いに75%の相同性を示し、J10からJ12の3パターンを示す3株は72%以上の相同性を示した。T2パターンはその他の20パターンとは相同性が最も低く34%であった。

この調査は平成12年より継続して行われ、過去8回実施している。本調査では、解析の基準であり平成12年から18年の7年間継続して分離されたA1株、12年から17年の6年間分離されたA9株、14年から16年の3年間及び18年に分離されたAE1株、17年に分離されたA92(AI26)株及び19年に分離されたA118株の5株が再度分離された(図3)。

以上の結果、このA病院では前回の調査で定着が終息したと考えられたクラスターAに属するパターンの株が再び多数分離された。また、クラスターAには属さないAE1及びBT2など、新たなクローンならびにクラスターが確認されており、分離株も多様に変化していることが推測される。このため、これらの株が再度定着または新規定着を起こさぬように、今後も院内におけるMRSAの動向に注目し、院内感染対策の一層の周知、徹底が必要とされる。

(香川 B 病院)

香川県 B 病院から分離されたMRSA11株(患者8名、医療従事者3名)をPFGEで解析した結果、9種類の泳動パターンが認められた(図4)。A病院のA1株と近縁の株が分離され、A3、A55、A130及びA131の4パターンに分けられた。A3はA1と最も近縁であり96%の相同性を示した。A130はA1と88%の

相同性を示し、A55は84%、A131は74%の相同性を示した。このうち、A3及びA131はそれぞれ2株(18%)存在した。A1近縁株以外の5株の内、E6とE11は互いに87%の相同性を示し、BA2とBA3は互いに93%の相同性を示した。T9はBA2ならびにBA3と比較的相同性を示したが、他の8パターンとは相同性が低く、45%であった。

クラスター解析では、クラスターAに属する分離株が全体の55%を占め、それぞれ2株分離されたA3及びA131パターンが含まれていた。クラスターAに属さない5パターンのうち、互いが近縁と考えられる株が2株ずつ2組分離されておりクラスターAとは異なるクラスターも形成されていた。

以上の結果、このB病院ではA病院と同じくA1パターンを有する菌株とその近縁株が院内感染起因菌として定着していることが示唆された。これらの株の拡大を防ぐため、今後も分離されるMRSAの動向に注目し、院内感染対策の周知と徹底が重要であると考えられる。

2. 多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析

平成20年度は6つの医療施設(施設A、B、C、D、EおよびF)について多剤耐性緑膿菌の事例解析を実施した。

(施設A)

緑膿菌7株(臨床分離株5株、環境分離株2株)

Alcaligenes xylosoxidans 臨床分離株4株

まず、分離された7株の緑膿菌について薬剤感受性試験およびパルスフィールドゲル電気泳動を行った結果、臨床分離株5株と環境分離株1株が同じ株由来であることが示唆された(図5)。6株の血清型は全てO:4であり、βラクタム剤とキノロン剤の2剤耐性を示した(図6)。さらに、この施設で過去に分離された臨床株との比較解析を行った結果、同緑膿菌株は、平成18年に分離された菌株とほぼ同一の株であることが示唆された(データ非表示)。さらに、環境分

離株と臨床分離株が同じクラスターに属する事から、環境を介して感染伝播している可能性が考えられた。

(施設B)

緑膿菌臨床分離株3株

分離された3株のパルスフィールドゲル電気泳動解析を行った結果、これらの電気泳動パターンは互いに83%の類似性を示し、同じゲノム背景をもつ株である事が明らかになった(図7)。これら3株の血清型は、全てO:1であり、また、薬剤感受性試験の結果から、アズトレオナム(AZT)とビペラシリン/タゾバクタム合剤(P/T)の2剤には感受性を示す多剤耐性緑膿菌である事が分かった。さらに、この施設で過去に分離された臨床株との比較解析を行った結果、今回分離された緑膿菌は過去に分離された菌株と類似性の高いパルスフィールドゲル電気泳動パターンを示す事が分かった(図8)。しかしながら、血清型は、過去の分離株とは異なっていた。

(施設C)

緑膿菌臨床分離株9株(a病棟5株、b病棟4株)

a病棟の入院患者2名から同時期に分離されたメタロベータラクタマーゼ産生菌2株のパルスフィールドゲル電気泳動解析を行った結果、この患者間に同一菌株の伝播は認められなかった(図9)。同病棟の別な患者から同月の初期に分離されたメタロベータラクタマーゼ産生菌1株及び前年に同病棟の入院患者から分離されたメタロベータラクタマーゼ産生菌1株の2株を含めて再解析したところ、同月だが分離時期の異なる2株が同一菌株由来であった。この菌株が環境中に潜んでいる可能性が示唆された。

b病棟の入院患者2名から同時期に分離された2株のパルスフィールドゲル電気泳動解析を行った結果、この患者間に同一菌株の伝播は認められなかった。このうち1名は緑膿菌感染症を長期

治療中のため、過去に分離された3株を含めて再解析したところ、治療の初期と後期にそれぞれ分離された2株が同一菌株由来であった。この菌株が環境中に潜んでいる可能性が示唆された。なお、この5株は薬剤感受性菌であった。

(施設 D)

緑膿菌臨床分離株 15株

13株の多剤耐性緑膿菌についてパルスフィールドゲル電気泳動解析を行った結果、東日本の医療施設で多数分離されている高度多剤耐性緑膿菌 IMCJ2.S1 株と91%の類似性を示すクラスターを形成し(図10)、さらに、IMCJ.S1 株に特有のアミノグリコシド剤アセチル化酵素産生遺伝子 (*aac(6')-Iae*) を保有していた。薬剤感受性試験を行った結果、15株の緑膿菌は、βラクタム剤およびキノロン剤耐性を示す2剤耐性緑膿菌2株と多剤耐性緑膿菌13株の、2グループに分類されることが分かった(図11)。以上の結果、施設DではIMCJ2.S1株と同様のゲノム背景を有する緑膿菌株による院内感染が起きていることが明らかになった。これら13株の血清型は全てO:11であった。

(施設 E)

緑膿菌 20株

2001年、2004年、2005年、2006年、2007年の入院患者から分離された20株の緑膿菌について解析を行った。まず、パルスフィールドゲル電気泳動および薬剤感受性試験を行った結果、大きく3つのクラスター(A,B,C)を形成した(図12)。そのうち、クラスターAは、IPM・AMK・CPFXに耐性を示す多剤耐性緑膿菌8株とAMK・CPFXに2剤耐性を示す1株の計9株から構成され、AMK・ABK・GMのアミノグリコシド系薬剤に高度耐性であるという共通の特徴を有していた。クラスターBは、IPM・CPFXに対し2剤耐性を示す2株とIPMに耐性を示す1株の計3株から構成され、GMに高度耐性であるという共通の特

徴を有していた。クラスターCはIPM・CPFXに対し2剤耐性であるが、AMK・ABK・GMのアミノグリコシド系薬剤には感受性を示す計5株から構成された。A,B,Cのどのクラスターにも属さない残りの3株は、多剤耐性緑膿菌1株と、IPM・CPFXに対し2剤耐性を示す2株であったが、パルスフィールド電気泳動パターンにも薬剤耐性プロファイルにも類似性は見られなかった。全20株について東日本で高頻度に分離されている高度多剤耐性緑膿菌 IMCJ2.S1 株との比較解析を実施したところ、施設Eの分離株はIMCJ2.S1株と類似性が低いことが明らかとなった。

(施設 F)

緑膿菌 16株

入院患者16名から緑膿菌が分離された。パルスフィールド電気泳動解析を行った結果、これらの株は100%同一の電気泳動パターンを示した(図13)。また、薬剤感受性試験を行った結果、これら16株は非常に似た高度多剤耐性プロファイルを示し、特に、ピペラシリン/タゾバクタム合剤とアズトレオナムの2剤を除く全ての抗緑膿菌薬に耐性を示した(図14)。以上の結果は、施設Fにおいて、単一の多剤耐性緑膿菌に起因する多発事例が発生している事を示唆している。

D. 考案

個々の医療従事者が医療現場を科学することが、日本の院内感染対策の質を高めるために最善・最短の方法ではないのかと実感しながら、現場の医療従事者の方々にお教えいただきながら研究を実施することができた。院内感染に関する学会や科学雑誌がこのための支援をすることも非常に重要な活動になるであろう。

E. 結論

病院全体を対象としたMRSAの分子疫学解析および全国の医療施設を対象とした多剤耐性緑膿菌の分子疫学解析を実施した。これらの解析によって、院内感染起因菌の特徴、即ちどのような遺伝子をもった菌が院内感染に関与するのかといった原因クローンの推定や事例解析や院内感染対策の施設評価に有効であることがわかった。今後の院内感染事例解析の基礎データとなるであろう。

F. 研究発表

なし

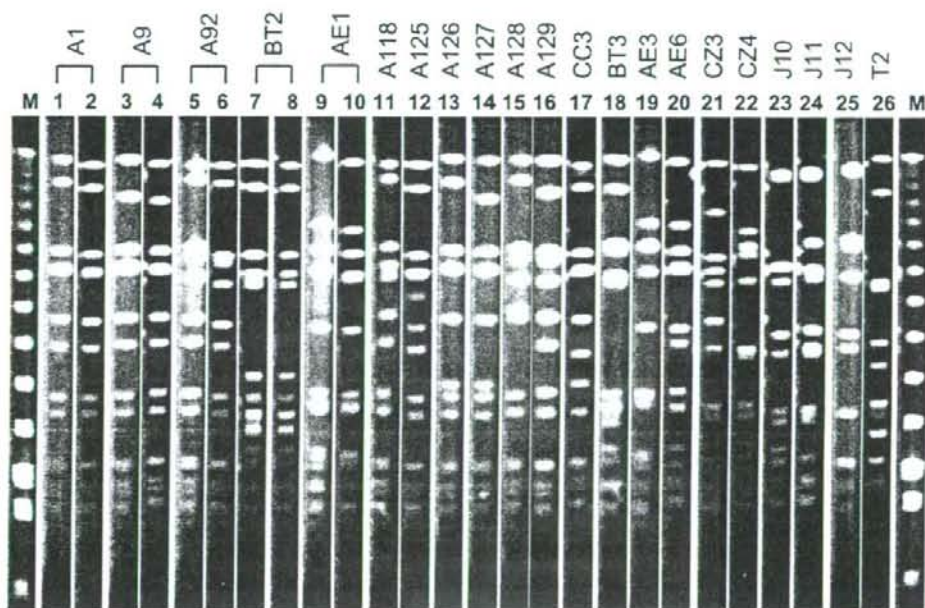
G. 論文発表

1. 宮崎久義, 切替照雄: 医療施設における感染制御の組織化の現状, 日本医事新報, 印刷中
2. Kitao T, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T: AAC(6)-Iaf, a novel aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase from multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, *Antimicrob. Agents Chemother.*, in press. 2009
3. Kirikae, T., Mizuguchi, Y., Arakawa, Y.: Investigation of isolation rates of *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance in medical facilities and clinical laboratories in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 612- 615. 2008.

H. 知的所有権の取得

なし

図1 東京A病院において平成20年10月から11月の1ヶ月間に26人の入院患者より分離されたMRSA26株のパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)パターン



菌株: 一患者一分離

図2 平成20年 MRSA26株の PFGE パターンのクラスター解析と平成12年から19年までの PFGE パターンとの比較及びその分離数

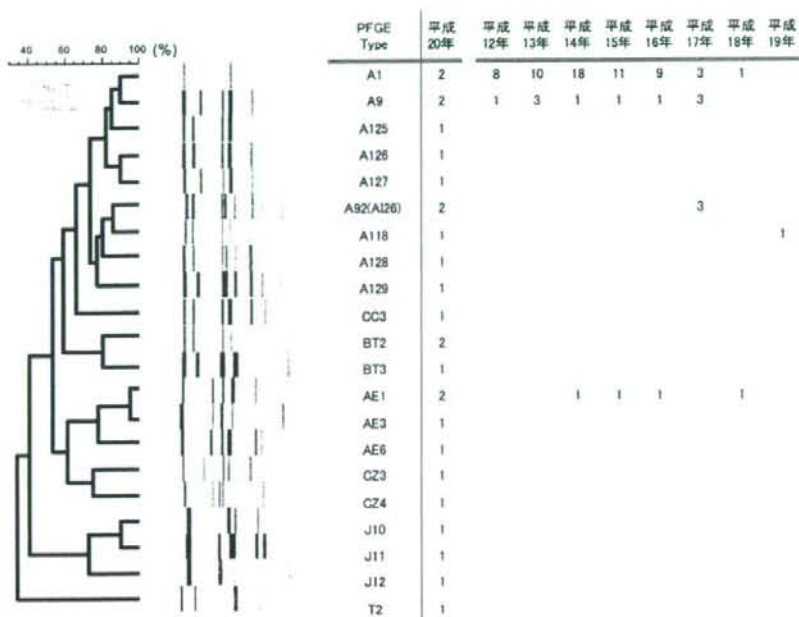


図3 平成12年から20年におけるMRSA及びPFGEパターンA1株の分離数の推移

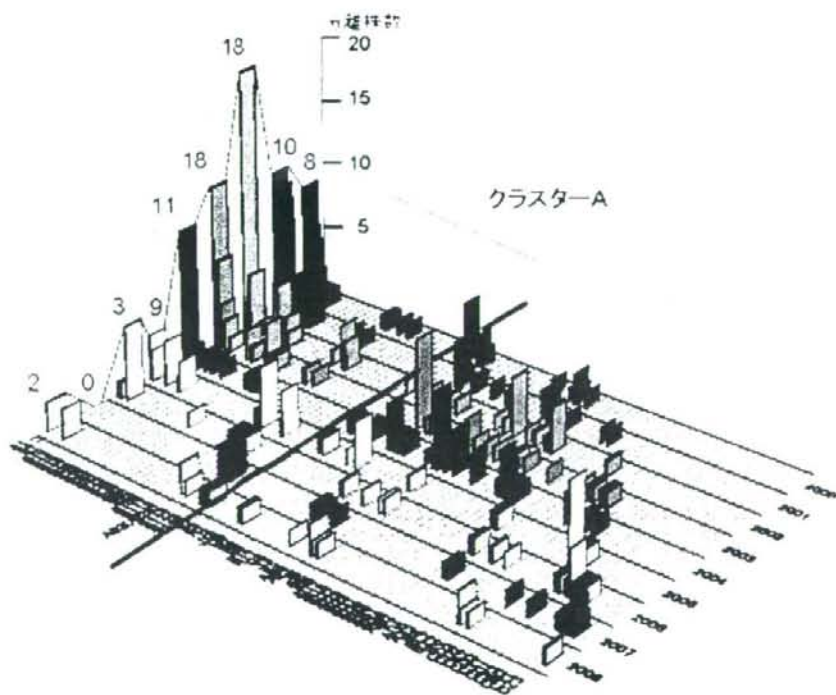


図4 香川県 B 病院で分離された MRSA11 株 (患者 8 名、医療従事者 3 名) の PFGE パターン

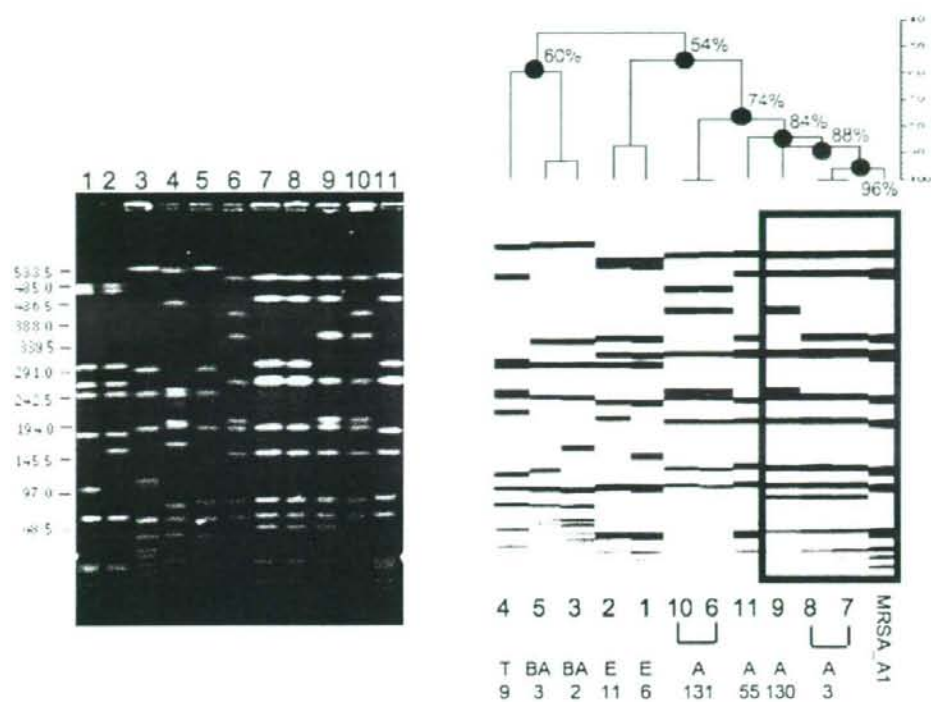


図5 施設 A より分離された緑膿菌 7 株の PFGE パターン

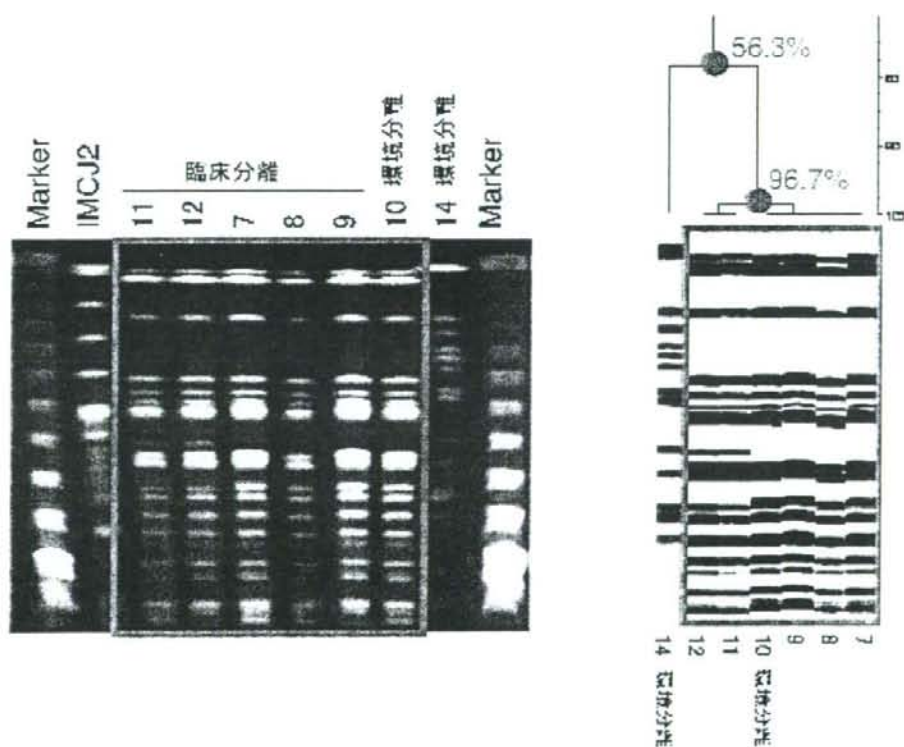
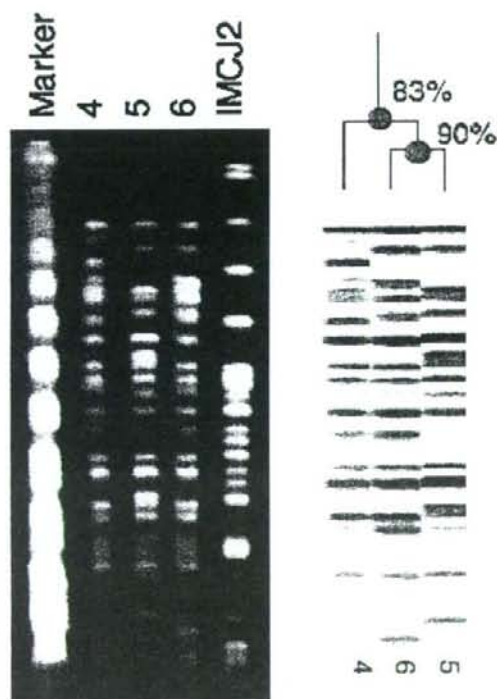


図6 施設 A より分離された緑膿菌 7 株の薬剤感受性試験結果

番号	O抗原血清型	PIPC 128	P/T 128/4	CAZ 32	IPM 16	MEPM 16	AZT 32	AMK 32	ABK 4	GM 16	CPFX 8	PL-B 4	MBL産生試験	備考
9	4	128R	64S	8S	16R	128R	256R	8S	4R	2S	64R	4R	-	
10	4	256R	64S	8S	16R	128R	256R	8S	4R	2S	64R	4R	-	環境由来
11	4	>512R	512R	>512R	512R	>512R	256R	8S	8R	>64R	64R	4R	-	
12	4	>512R	512R	>512R	512R	>512R	256R	8S	8R	>64R	64R	4R	-	
7	4	256R	256R	>512R	512R	>512R	256R	8S	32R	>64R	32R	4R	+	
8	4	512R	512R	>512R	>512R	>512R	256R	8S	16R	>64R	64R	2S	+	
14	-	<4S	<4S	16S	8S	<4S	>256R	128R	64R	32R	<1S	8R	-	環境由来
IMCJ2	11	512R	64S	512R	128R	512R	128R	128R	8R	8S	32R	4R	+	高度多剤耐性緑膿菌

図7 施設 B で分離された緑膿菌 3 株の PFGE パターンと薬剤感受性試験結果



検体番号	O抗原血清型	PIPC 128	P/T 128/4	CAZ 32	IPM 16	MEPM 16	AZT 32	AMK 32	ABK 4	GM 16	CPFX 8	PL-B 4	MBL
4	1	128R	32S	512R	128R	256R	16S	64R	32R	64R	>128R	4R	+
5	1	256R	32S	>512R	128R	256R	16S	256R	>64R	>64R	128R	4R	+
6	1	>512R	32S	512R	128R	256R	8S	64R	32R	>64R	>128R	4R	+
IMCJ2	11	512R	32S	512R	128R	512R	128R	64R	8R	4S	32R	2R	+

図8 施設 B において分離された緑膿菌の比較解析結果

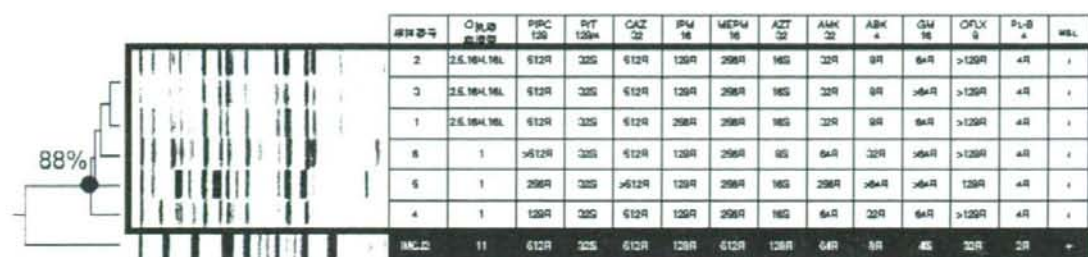


図9 施設 C で分離された緑膿菌 9 株の PFGE パターン

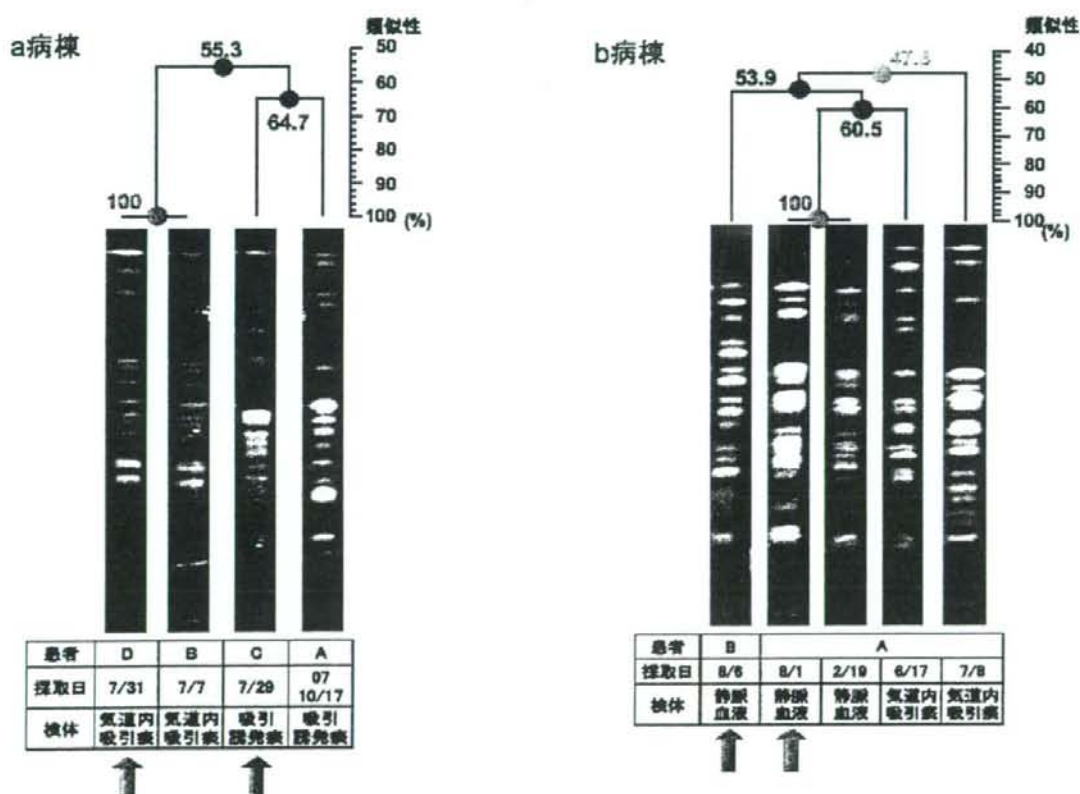


図10 施設 D で分離された緑膿菌 15 株の PFGE パターン

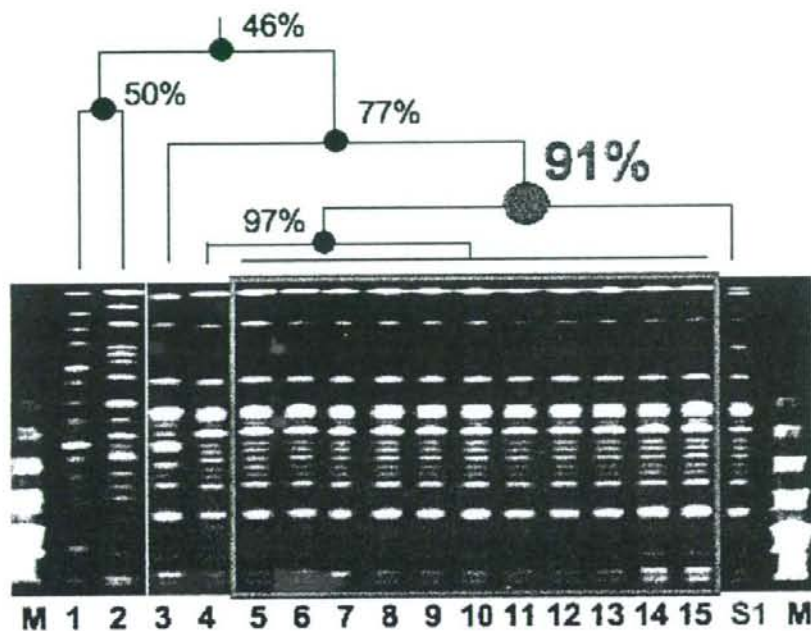


図11 施設 D で分離された緑膿菌 15 株の薬剤感受性試験結果

	O抗原 血清型 別	MIC(mg/mL)											SMA-β メタロ β ラクタマー ゼ	CAZ/CVA β ラク ESBL 産生	LAMP aac(6)- lae 遺伝子検
		PIPC 128	P/T 128/4	CAZ 32	IPM 16	MEPM 16	AZT 32	AMK 32	ABK 4	GM 16	CPFX 8	PL-B 4			
1	6	256R	128R	256R	16R	32R	128R	4S	4R	1S	8R	4R	-	-	-
2	6	64S	64S	16S	16R	32R	64R	4S	2S	1S	64R	4R	-	-	-
3	11	512R	64S	512R	64R	512R	256R	64R	4R	4S	128R	4R	+	-	+
4	11	512R	64S	512R	64R	256R	256R	32R	8R	4S	128R	4R	+	-	+
5	11	>512R	32S	256R	128R	512R	128R	32R	4R	4S	32R	2S	+	-	+
6	11	512R	64S	512R	64R	512R	256R	64R	4R	4S	128R	4R	+	-	+
7	11	512R	32S	512R	128R	256R	256R	32R	8R	4S	128R	4R	+	-	+
8	11	>512R	64S	512R	64R	512R	256R	32R	8R	4S	128R	4R	+	-	+
9	11	>512R	64S	512R	64R	256R	256R	32R	8R	8S	128R	4R	+	-	+
10	11	>512R	64S	>512R	256R	>512R	256R	32R	8R	4S	128R	4R	+	-	+
11	11	512R	32S	512R	64R	256R	256R	32R	8R	4S	128R	4R	+	-	+
12	11	512R	64S	512R	128R	512R	256R	32R	8R	8S	128R	4R	+	-	+
13	11	512R	64S	512R	128R	512R	256R	32R	8R	8S	128R	4R	+	-	+
14	11	>512R	64S	512R	64R	512R	256R	32R	8R	8S	128R	4R	+	-	+
15	11	512R	64S	512R	64R	256R	256R	32R	8R	8S	128R	4R	+	-	+
IMCJ2	11	>512R	32S	512R	128R	512R	128R	64R	8R	8S	32R	4R	+	-	+