

Fig. (3). Western blot analysis of EBV gene expression in the TKS-1 cells. Expression of EBNA1 (top panel), EBNA2 (middle panel), and LMP1 (bottom panel) was examined in cell lysates of TKS-1, three subclones (1-3) of TKS-1, three (1-3) subclones of Akata, GL-1, CBL2, DI-1, and DI-5 by Western blotting as described in Materials and methods. Akata subclone 2 is an EBV⁻ clone that has lost EBV DNA and therefore does not express EBNA1.

from normal individuals. In contrast, less EBNA2 was expressed in TKS-1 and its subclones than in other LCLs. Only EBNA1 was expressed in Akata cells that were examined as a reference for type I latency.

RT-PCR Detection of Cp-mRNA, Wp-mRNA, Cp/Wp-Derived EBNA1, and Qp-Derived EBNA1 Transcripts

To determine which of the three possible EBNA promoters was used in TKS-1 cells and RABM/EBV⁺1-3 cell lines, we performed RT-PCR using the primer sets described in Materials and methods that distinguish mRNAs transcribed from Cp, Wp, and Qp, as well as total RNA isolated from BJAB, Akata, LCL/B95-8 and TKS-1. Ribosomal RNA (18S) served as the internal control. The results shown in Fig. (4) indicate that Qp is used in TKS-1 cells similar to the Akata cell line with typical type I latency, but not in the EBV-transformed LCLs. Cp and Wp were used in the RABM/EBV⁺ 1-3 cell lines and in regular LCLs, whereas Qp was not.

Colony Formation by TKS-1 Cells in Soft Agar

We performed agarose clonability assays to measure the anchorage-independent growth of TKS-1 cells, thus indicating their malignant potential. Either 100 or 500 cells from the TKS-1, typical LCLs, or Raji lines were seeded in soft agar and then colonies were counted. While none of the three typical LCLs established from normal individuals formed colonies, TKS-1 and Raji cells generated the same number of colonies (Fig. 5). These results indicate that TKS-1 cells have higher malignant potential than typical LCLs.

Ratio of CD15 Cells in EBV⁺ B Cell Lines

RABM/EBV⁺1-3 cell lines are EBV-infected LCLs established by co-cultivating CD34⁺ cells isolated from the bone marrow of a patient with RA and peripheral blood B lymphocytes obtained from an EBV-seronegative individual. HLA typing confirmed that these spontaneously established B cells were derived from a peripheral blood donor, and not from an RA patient. The reactivity of these cell lines with monoclonal antibodies was analyzed by flow cytometry and

the calculated double positive ratio of CD15⁺/CD19⁺ cells was 3.7, 27.3, 83.4 and 85.8% in RABM/EBV⁺1, B95-8 LCL, RABM/EBV⁺2 and RABM/EBV⁺3 cell lines, respectively (Table 1). In contrast, none of the regular LCLs established either spontaneously or by EBV infection *in vitro* expresses CD15.

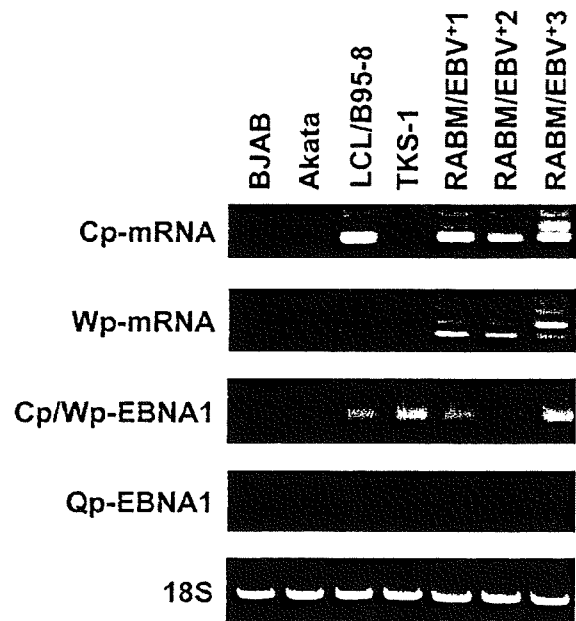


Fig. (4). RT-PCR analysis to detect Cp-mRNA, Wp-mRNA, Cp/Wp-derived EBNA1, and Qp-derived EBNA1 transcripts. RT-PCR proceeded using primer sets described in Materials and Methods. Total RNA was isolated from BJAB, Akata, LCL/B95-8, RABM/EBV⁺ 1-3 and TKS-1. Ribosomal RNA (18S) served as internal control.

DISCUSSION

This study demonstrated that TKS-1, an EBV-positive LCL cell line that was spontaneously established from a

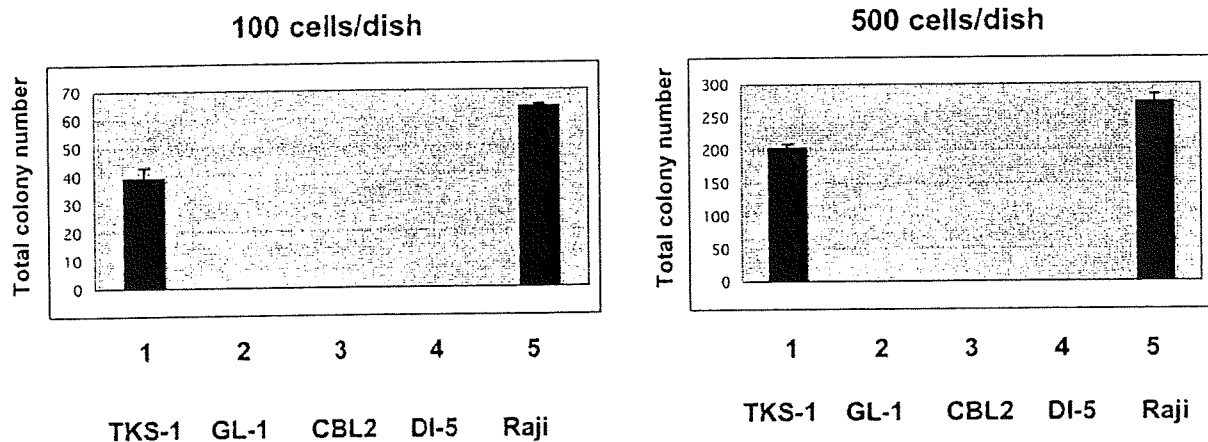


Fig. (5). Anchorage-independent growth of TKS-1 cells in soft agar. Either 100 (left panel) or 500 (right panel) TKS, GL-1, CBL2, DI-5 and Raji lines were seeded in soft agar and then colonies were counted 26 days later. Data represent means \pm SEM.

patient with RA, expresses the HL markers CD15 and CD30 [26], and that PMA altered their expression to levels similar to those of H-RS cells. Hsu and Hsu examined the effect of PMA on the surface phenotype of H-RS cells obtained from the spleens of patients with HL and showed that CD15 expression persisted for at least three days, whereas that of CD30 gradually declined [24]. TKS-1 cells remained CD15 positive for 5 days, and then this condition persisted after PMA stimulation. In contrast, the expression of CD30 gradually decreased after adding TPA. CD19 expression was rapidly lost and remained almost undetectable after 3 days of PMA stimulation. Hsu and Hsu studied H-RS cells only at 3 days after starting PMA stimulation [24]. Therefore, the present data from TKS-1 cells cannot be precisely compared with those from H-RS cells. TKS-1 and H-RS cells both retain CD15 expression while gradually losing CD30 after PMA stimulation. In addition to TKS-1, RABM/EBV⁺1-3 cells obtained by co-cultivating CD34⁺ cells isolated from the bone marrow of a patient with RA and B lymphocytes obtained from healthy individuals also expressed CD15. Since the origin of RABM/EBV⁺ cells are B lymphocytes obtained from EBV-seronegative individuals, the bone marrow CD34⁺ cell preparation probably contained EBV, which transformed co-cultivated B cells from a seronegative individual. Together with the results of the TKS-1 cells, this finding suggests that EBV strains harbored by patients with RA tend to induce CD15 expression. We determined that RABM/EBV⁺ 1-3 cell lines used Cp and Wp, but not Qp.

TKS-1 cells express EBNA1, EBNA2, and LMP1 and in this sense can be categorized as latency III. However, low EBNA2 expression and usage of the Op promoter for EBNA1 mRNA differ from those in regular LCLs and resemble the latency II type of H-RS cells in HL [27]. Thus we speculate that TKS-1 cells are intermediate between latency II and latency III with respect to EBV gene expression. In terms of malignant potential assessed by anchorage independent growth, TKS-1 cells clearly differed from regular LCLs established from normal individuals. While typical LCLs generated hardly any colonies in soft agar medium, TKS-1 cells produced as many colonies as the BL Raji cells. Thus the malignant potential of TKS is much greater than that of

regular LCLs and as high as that of Raji cells. To determine whether MTX affects EBV latency expression and malignancy, and whether CD15 plays any role in the growth of TKS-1 cells in soft agar would be of interest. These issues are under investigation.

Svensson *et al.* have identified reversible EBV⁻ lymphadenopathy and bone marrow involved with HL in a single patient RA treated with MTX [28]. They suggest that most reported MTX-induced lymphomas have a background of RA, which itself confers an increased risk for the development of lymphoproliferative disorders. MTX-induced lymphoma in RA patients might not represent a distinct clinical entity, but rather reflect an increased risk of developing lymphoma that is inherent in this patient group [28]. Mariette *et al.* have performed a nationwide prospective study that suggests an increased risk for HL [4], but not for NHL, in RA patients treated with MTX. Furthermore, they concluded that the overall risk of NHL is not increased in RA treated with MTX. These MTX-related NHLs are resolved simply by drug withdrawal, whereas HL is often associated with EBV, refractory to MTX withdrawal, and requires chemoradiotherapy. This indicates that HL associated with RA has higher malignant potential [4, 29]. In fact, a large population-based case-control study has shown that a statistically significant increased risk of HL is associated with a history of several autoimmune conditions, including RA. Miyazaki *et al.* examined the latency pattern of EBV and found that 2 of 9 patients who achieved a complete response had latency type III. Another whose disease stabilized had latency type II. The former two went into remission after MTX withdrawal especially in NHL with latency type III infection. Miyazaki *et al.* thus suggested that analysis of EBV infection, including latency types, is useful to decide optimal therapeutic strategies [30].

In conclusion, the results presented herein suggest that CD15⁺ EBV-infected LCLs from patients with RA tend to acquire properties that differ from those of regular LCLs and are similar to those of H-RS cells of HL. These findings may provide an insight into the mechanism of development of HL in patients with RA.

ACKNOWLEDGEMENTS

The excellent technical support of Ms. I. Takeshita (Division of Hematology and Rheumatology, Department of Medicine, Nihon University, School of Medicine) is acknowledged. The authors declare they have no conflict of interest. This work was supported by a Nihon University Clinical Research Grant.

REFERENCES

- [1] Takei M, Kang H, Tomura K, *et al.* Expression of Leu M1 antigen on a monoclonal B cell line established from a patient with rheumatoid arthritis. *Immunol Lett* 1989; 23: 43-7.
- [2] Kono H, Inokuma S, Matsuzaki Y, *et al.* Two cases of methotrexate induced lymphomas in rheumatoid arthritis: an association with increased serum IgE. *J Rheumatol* 1999; 26: 2249-53.
- [3] Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, *et al.* Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1317-21.
- [4] Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, *et al.* Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: A 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99: 3909-15.
- [5] Baecklund E, Iliadou A, Askling J, *et al.* Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692-701.
- [6] von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, *et al.* Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* 1997; 151: 1123-30.
- [7] Hanjan SN, Kearney JF, Cooper MD. A monoclonal antibody (MMA) that identifies a differentiation antigen on human myelomonocytic cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 23: 172-88.
- [8] Huang LC, Brockhaus M, Magnani JL, *et al.* Many monoclonal antibodies with an apparent specificity for certain lung cancers are directed against a sugar sequence found in lacto-N-fucopentaose III. *Arch Biochem Biophys* 1983; 220: 318-20.
- [9] Huang LC, Civin CI, Magnani JL, Shaper JH, Ginsburg V. My-1, the human myeloid-specific antigen detected by mouse monoclonal antibodies, is a sugar sequence found in lacto-N-fucopentaose III. *Blood* 1983; 61: 1020-3.
- [10] Larsen E, Palabrica T, Sajer S, *et al.* PADGEM-dependent adhesion of platelets to monocytes and neutrophils is mediated by a lineage-specific carbohydrate, LNF III (CD15). *Cell* 1990; 63: 467-74.
- [11] Stenberg PE, McEver RP, Shuman MA, Jacques YV, Bainton DF. A platelet α -granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *J Cell Biol* 1985; 101: 880-6.
- [12] Alspaugh MA, Jensen FC, Rabin H, Tan EM. Lymphocyte transformed by Epstein-Barr virus: induction of nuclear antigen reactive with antibody in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1978; 147: 1018-27.
- [13] Tosato G, Steinberg AD, Yarchoan R, *et al.* Abnormally elevated frequency of Epstein-Barr virus-infected B cells in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1984; 73: 1789-95.
- [14] Fox R, Sportman R, Rhodes G, Luka J, Peason G, Vaughan J. Rheumatoid arthritis synovial membrane contains a 62000-molecular-weight protein that shares an antigenic epitope with the Epstein-Barr virus-encoded associated nuclear antigen. *J Clin Invest* 1986; 77: 1539-47.
- [15] Takei M, Mitamura K, Fujiwara S, *et al.* Detection of Epstein-Barr virus-encoded small RNA 1 and latent membrane protein 1 in synovial lining cells from rheumatoid arthritis patients. *Int Immunol* 1997; 9: 739-43.
- [16] Edinger JW, Bonneville M, Scotet E, Houssaint E, Schumacher HR, Posnett DN. EBV gene expression not altered in rheumatoid synovia despite the presence of EBV antigen-specific T cell clones. *J Immunol* 1999; 162: 3694-701.
- [17] Saal JG, Krimmel M, Steidle M, *et al.* Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1485-96.
- [18] Blaschke S, Schwarz G, Moneke D, Binder L, Müller G, Reuss-Borst M. Epstein-Barr virus infection in peripheral blood mononuclear cells, synovial fluid cells, and synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 866-73.
- [19] Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L, Imai S, Koike T, Takada K. Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1218-25.
- [20] Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, Remberger K, Ojak A, Zang KD. Latent Epstein-Barr virus (EBV) infection and cytomegalovirus (CMV) infection in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis determined by RNA- and DNA-*in situ* hybridization. *Mod Pathol* 2004; 17: 781-9.
- [21] Takei M, Ishiwata T, Mitamura K, *et al.* Decreased expression of signaling lymphocytic-activation molecule-associated protein (SAP) transcripts in T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 2001; 13: 559-65.
- [22] Hirohata S, Yanagida T, Nakamura H, Yoshino S, Tomita T, Ochi T. Bone marrow CD34+ progenitor cells from rheumatoid arthritis patients support spontaneous transformation of peripheral blood B cells from healthy individuals. *Rheumatol Int* 2000; 19: 153-9.
- [23] Menezes J, Leibold W, Klein G, Clements G. Establishment and characterization of an Epstein-Barr virus (EBV)-negative lymphoblastoid B cell line (BJA-B) from an exceptional, EBV-genome-negative African Burkitt's lymphoma. *Biomedicine* 1975; 22: 276-84.
- [24] Hsu SM, Hsu PL. Phenotypes and phorbol ester-induced differentiation of human histiocytic lymphoma cell lines (U-937 and SU-DHL-1) and Reed-Stenberg cells. *Am J Pathol* 1986; 122: 223-30.
- [25] Szekeley L, Chen F, Teramoto N, *et al.* Restricted expression of Epstein-Barr virus (EBV)-encoded, growth transformation-associated antigens in an EBV- and human herpesvirus type 8-carrying body cavity lymphoma line. *J Gen Virol* 1998; 79: 1445-52.
- [26] Chang HW, Chong SM, Peh, SC, Lee SH. X-chromosome inactivation analysis of isolated Reed-Stenberg cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1999; 107: 641-7.
- [27] Marshall NA, Culligan DJ, Johnston PW, Millar C, Barker RN, Vickers MA. CD4 (+) T-cell responses to Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein 1 in infectious mononucleosis and EBV-associated non-Hodgkin lymphoma: Th1 in active disease but Th1 in remission. *Br J Haematol* 2007; 139: 81-9.
- [28] Svensson AM, Jacobson ER, Ospina D, Tindle BH. Reversible Epstein-Barr virus-negative lymphadenopathy and bone marrow involved by Hodgkin's lymphoma in a rheumatoid arthritis patient undergoing long-term treatment with low-dose methotrexate: A case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2006; 88: 47-50.
- [29] Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, *et al.* Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: A population based case control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1321-30.
- [30] Miyazaki T, Fujimaki K, Shirasugi Y, *et al.* Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: Relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 2007; 82: 1106-9.

Received: March 27, 2009

Revised: April 14, 2009

Accepted: August 6, 2009

© Inomata *et al.*; Licensee Bentham Open.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

病院感染 (医療関連感染) 対策の専門誌

INFECTION THE JAPANESE JOURNAL OF INFECTION CONTROL CONTROL

2009. Vol.18 No.1

MC メディカ出版

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

西岡みどり 国立看護大学校 看護学部・研究課程部 教授

▶ Summary and Keywords

- ① SSI 率の評価では、自施設データの推移の検討が原則である。
- ② 他国や他施設のデータと比較する場合は、調整されているリスク因子と調整されていないリスク因子を認識する必要がある。
- ③ SSI 率の標準化法である NNIS SSI リスクインデックスにはいくつかの問題点がある。
- ④ 退院後サーベイランスによる SSI 判定の感度への影響も勘案する必要がある。
- ⑤ 各国のサーベイランスシステムの知見からも、SSI 率の慎重な比較評価が推奨される。

■ 手術部位感染

■ サーベイランス

■ リスクインデックス

■ 感染率評価

■ 感染対策評価

▶▶ はじめに

手術部位感染 (SSI) 率の評価を可能にするために、一般には手術手技分類、創の汚染度、ASA スコア、手術時間に加えて、一部の腹部消化器系手術では腹腔鏡手術で層化し、これらの因子による SSI 発生への影響を調整する。

このような SSI 率の標準化手法は、CDC の National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) システムから移行した新しいサーベイランスシステム National Healthcare Safety Network (NHSN) や、日本を含む世界各国で用いられる世界標準である。層化に使用するリスク指標は旧システム名を冠したまま NNIS SSI リスクインデックスと呼ばれている^{1,2)}。日本でも同インデックス

は、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス (JANIS) や日本環境感染学会のサーベイランスシステム (Japanese healthcare associated infections surveillance, JHAIS)、両者の基になった SSI サーベイランス研究会で用いられている。

NNIS SSI リスクインデックスによる層化による標準化法は、後述するように数々の問題があり、完璧なリスク調整法ではない。本稿では、SSI 率を臨床でより適切に評価して活用するために留意すべき点について述べる。



NNIS SSI リスクインデックスで標準化した SSI 率を比較する際の問題点

NNIS SSI リスクインデックスでは、どの術式

でも同じ3要素で調整されるが、手術に特異的なその他のリスク因子があることや³⁵⁾、同じ術式であってもSSIの深さによりリスクが異なることが指摘されている⁶⁾。

NHSNでは、術式特異的なリスク因子を調整するために、帝王切開手術では「BMI」「陣痛時間」「出血量」を、脊椎手術では「脊椎レベル」「糖尿病」などを新たに収集データ項目に追加している^{1,2)}。また、大腸手術や血管手術を、SSI発生リスクが異なるとしていくつかの新たな術式分類に細分化している^{1,2)}。日本では以前よりSSIサーベイランス研究会などで、欧米に比べて実施数が多い食道手術を、独自の手術分類に設定している。

手術時間が長くなればSSI発生リスクが増すことは自明であるが、手術時間には、そもそも調整してしまっただけかどうかわからないという疑問がある。リスク因子であることは間違いないが、手術時間には疾患進行度、肥満度、癒着などの介入不可能な事項に依存する部分とともに、執刀医の技術や医療従事者のチームワークなどの介入可能な事項に依存する部分もある。チームの手際が悪くて長引いた手術に発生するSSIを回避不可能であったとしてハイリスク群に分類してしまう危険がある。

また、手術時間のカットポイント値は、NNISでプールされた米国の手術時間データの75パーセンタイルを基準に設定されている。しかし、手術時間は国や施設により異なる手術手技に依存するため、自国や自施設データを用いてカットポイント値を設定すべきとする報告もある^{7,8)}。

ASAスコアについては、麻酔科医師による判定ミスがあるために、NNIS SSIリスクインデックスはSSI率を適切に標準化しないという指摘が

ある⁹⁾。

また、心臓外科手術では、ほとんどのケースが創分類は清潔創のclass 1に分類され、ASAスコアは3以上が多くなってしまったため、結果的に手術時間のみで調整していることになりNNIS SSIリスクインデックスは実質的に機能しないという報告もある¹⁰⁻¹²⁾。心臓外科手術では、同インデックスの替わりになる指標も提案されている¹³⁾。



退院後サーベイランスによる SSI 判定の感度への影響

米国の術後在院日数が日本と比較して短いことによる問題がある。つまり、退院後サーベイランス post-discharge surveillance が実施されるかどうかでSSI判定の感度が異なるため、他国データとの比較は慎重に行う必要がある。

スコットランドのサーベイランスシステム (the Scottish surveillance of healthcare associated infection program, SSHAIP) の8種類の手術手技分類データでは、退院後サーベイランスを実施することでSSI症例の判定が2.3倍になるとしている¹⁴⁾。

フィンランドの9施設の膝および股関節手術11,812例では、術後在院日数は8日であり、SSIの56%は退院後に判定されていたと報告している¹⁵⁾。

オランダのサーベイランスシステム (PREventie van ZIEkenhuisinfecties door Surveillance Deelcomponent postoperative woundinfecties, PREZIES) では、退院後サーベイランスの手法の比較も行われている¹⁶⁾。



各国のサーベイランスシステムからの知見

ドイツのサーベイランスシステム (Krankenhausinfektions Surveillance System, KISS) では、2006年までの5年間の234施設からの223,367例を12種類の手術手技分類群ごとに分析し、NNIS SSIリスクインデックスを用いた標準化感染比 (standardized infection ratio, SIR) とリスク調整しない粗感染率との相関係数が、12種類の手術手技分類のいずれにおいても0.95以上と非常に高いことから、NNIS SSIリスクインデックスが機能していないとしている⁶⁾。

オーストラリアのデータベースでも同様に2005年までの5年間の43,611例を分析し、術式だけでなく感染の深さによってもリスクが異なることを示し、NNIS SSIリスクインデックスが適切にリスク層化できないと結論している⁸⁾。

前項で述べたオランダのPREZIESでは、ドイツのKISSのデータと比較し、特に深部感染 (deep infection) の発生率に有意な差があったことから、同じサーベイランス手法を使っている国が異なればSSI率は比較することができないとしている¹⁷⁾。



おわりに

医療関連感染率の評価では、自施設データでの傾向を検討することが原則である。なんらかの理由で他国のデータベース参照値や他施設データと比較する場合は、調整されているリスク因子と調整されていないリスク因子を認識する必要がある。日本では欧米に比べてリンパ節郭清を広範に

行う傾向があったり、また術式に伴う術前、術中、術後の管理方法も施設ごとに異なったりする。したがって、調整すべきリスク因子も、国ごとでなく、施設ごとにも異なる場合がある。それぞれの施設では、一律にNNIS SSIリスクインデックスで標準化することで十分とせず、施設特性や評価の目的に応じて、たとえばより細分化した術式別や患者重症度別にSSI率を算出するなど、ほかのリスク因子の影響を勘案する必要がある。

文献

- 1) NHSN Manual : Patient Safety Protocols. January, 2008. (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nhsn/NHSN_Manual_PatientSafetyProtocol_CURRENT.pdf)
- 2) 森兼啓太訳、小林寛伊監訳。改訂4版サーベイランスのためのCDCガイドライン－NHSNマニュアル(2007年版)より。大阪、メディカ出版、2008、1-168。
- 3) Apisarnthanarak, A. et al. Risk factors for spinal surgical-site infections in a community hospital : a case-control study. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 24(1), 2003, 31-6.
- 4) Kohli, M. et al. A risk index for sternal surgical wound infection after cardiovascular surgery. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 24(1), 2003, 17-25.
- 5) Soletto, L. et al. Incidence of surgical-site infections and the validity of the National Nosocomial Infections Surveillance System risk index in a general surgical ward in Santa Cruz, Bolivia. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 24(1), 2003, 26-30.
- 6) Brummer, S. et al. Does stratifying surgical site infection rates by the National Nosocomial Infection Surveillance risk index influence the rank order of the hospitals in a surveillance system? *J. Hosp. Infect.* 69(3), 2008, 295-300.
- 7) Campos, ML. et al. Suitability of the NNIS index for estimating surgical-site infection risk at a small university hospital in Brazil. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 22(5), 2001, 268-72.
- 8) Clements, AC. et al. Risk stratification for surgical site in-

- fections in Australia : evaluation of the US National Nosocomial Infection Surveillance risk index. *J. Hosp. Infect.* 66(2), 2007, 148-55.
- 9) Salemi, C. et al. American Society of Anesthesiology scoring discrepancies affecting the National Nosocomial Infection Surveillance System: surgical-site-infection risk index rates. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 18(4), 1997, 246-7.
- 10) Gaynes, RP. Surgical-site infections and the NNIS SSI Risk Index : room for improvement. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 21(3), 2000, 184-5.
- 11) Roy, MC. et al. Does the Centers for Disease Control's NNIS system risk index stratify patients undergoing cardiothoracic operations by their risk of surgical-site infection? *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 21(3), 2000, 186-90.
- 12) Gaynes, RP. Surgical-site infections(SSIs) and the NNIS Basic SSI Risk Index, Part II : room for improvement. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 22(5), 2001, 266-7.
- 13) Batista, R. et al. Admission-specific chronic disease scores as alternative predictors of surgical site infection for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 27(8), 2006, 802-8.
- 14) Reilly, J. et al. Procedure-specific surgical site infection rates and postdischarge surveillance in Scotland. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 27(12), 2006, 1318-23.
- 15) Huotari, K. et al. Hospital Infection Surveillance Team. Impact of postdischarge surveillance on the rate of surgical site infection after orthopedic surgery. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 27(12), 2006, 1324-9.
- 16) Mannien, J. et al. Impact of postdischarge surveillance on surgical site infection rates for several surgical procedures : results from the nosocomial surveillance network in The Netherlands. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 27(8), 2006, 809-16.
- 17) Mannien, J. et al. Comparison of the National Surgical Site Infection surveillance data between The Netherlands and Germany : PREZIES versus KISS. *J. Hosp. Infect.* 66(3), 2007, 224-31.

研究報告

中小病院のサーベイランスはどうあるべきか

西岡 みどり

国立看護大学校 研究課程部/看護学部/研修部

はじめに

医療関連感染はひとたび発生すると、多大な損失を生じる¹⁾。医療関連感染を防止することは病院の責務である。サーベイランスを実施することで、医療関連感染率を32%下げることができることが1980年代に明らかになり^{2,3)}、以来、サーベイランス実践が推奨されている。サーベイランスは米国疾病予防管理センターの、中心静脈カテーテル関連血流感染、尿道留置カテーテル関連尿路感染、人工呼吸器関連肺炎、手術部位感染サーベイランスの4種類が標準的である^{4,5)}。これら4つの対象限定サーベイランスは実施すべき感染管理業務とされていながら、実施率が低いことが報告されている^{6,7)}。

本稿では、まず対象限定サーベイランスの実施率が低い理由を述べ、筆者らのサーベイランス実施状況調査結果をもとに中小病院に適したサーベイランスについて言及し、最後に筆者らのグループが作成中の「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書案4版」を紹介する。

1. 対象限定サーベイランスの実施率が低い理由

実施率が低い理由には、大きく2つが考えられる。1つ目はサーベイランス実施に必要な感染管理専門家、微生物検査の人員や設備、感染管理者が割ける業務時間、感染対策費や地域ネットワークなどの資源の不足である。

米国のバージニア州74病院の調査では、300床以上の病院では常勤換算で平均2.7人の専従感

染管理者と0.4人の事務補助者がおり、300床未満でも少なくとも1人の専従感染管理者がいる⁸⁾。それにもかかわらずサーベイランス実施率が15～51%と低いため、感染管理者と事務補助者の増員が必要であると述べられている⁹⁾。韓国でも感染管理者は550床に1人配置されている⁹⁾。日本では、特定機能病院で専従感染管理者を置くよう規定されているのみであり、人的資源の不足はサーベイランス実施を阻害する主要な原因と予測される。

もう1つの理由は対象限定サーベイランスの対象となるような患者、すなわち中心静脈カテーテルや尿道カテーテルが留置されていたり、人工呼吸器を装着していたり、外科手術を施行したりといった侵襲的処置を行う患者が中小病院には比較的少ないことが考えられる。

したがって、中小病院におけるサーベイランスは活用可能な資源で実施でき、かつ中小病院の患者構成に適した効率的・効果的な種類を選定することが必要である。

2. サーベイランス実施状況と中小病院に適したサーベイランス

全国から無作為抽出した病院を対象とした調査では、なんらかのサーベイランスを実施していたのは、300床未満の中小病院の69%、300床以上の大病院の85%であった($p = 0.027$)¹⁰⁾。図1に規模別の実施率を示す。

図1に示す丸印のついた11種類は、300床未満の施設でも20%以上の実施率か、あるいは実施率10%以上であり、規模による有意差のない

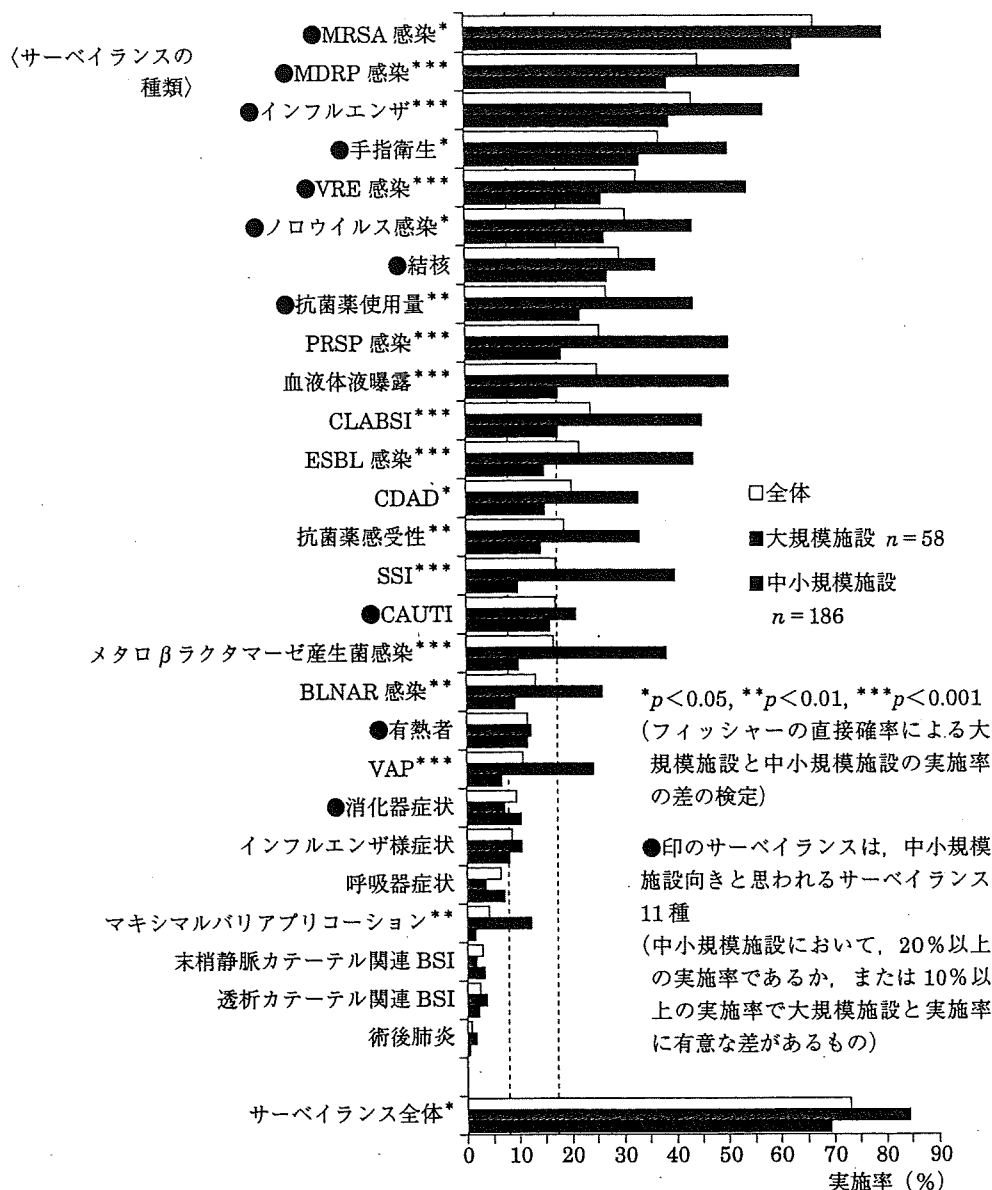


図1 規模別サーベイランス実施率と中小病院に適すると推測されるサーベイランス11種

ものであった。この11種類から、資源や患者構成などを勘案し、中小病院に適すると考えられる6種類を選定し、次に紹介する手順書案を試作した。

3. 中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書案4版

「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書案4版」は1) 手指衛生, 2) MRSA, 3) MDRP, 4) ノロウイルス感染 & 消化器症候群, 5) インフルエンザ & インフルエンザ様症状, 6) カテーテル関連尿路感染の6種類のサーベイランスで

構成されている。表1に示すような実施目的にあわせて選択する。

各種類のサーベイランス手順書案は「I. 手順(フローチャート)」「II. 報告書例」「III. ワークシート例」の3部構成であり、施設で使いやすいよう改変できる(図2, 3)。

おわりに

中小病院では、昨今の厳しい医療事情のなか、感染対策に大病院と同等の件費がかけられている¹⁰⁾。中小病院のサーベイランスは効率的効果的な種類を選んで実施することが必要である。

表1 サーパーバイランスの種類と目的 (中小規模の医療施設向けサーバイランス手順書案4版2009.7.10)

種類	目的	指標(単位) 分子・分母	期間	施設内報告頻度 *目的に応じて設定	感染判定	判定基準など
1. 手指衛生サーバイランス	手指衛生遵守状況 評価	1患者1日あたりの手指衛生回数(回/患者日) 分子 擦式アルコール製剤使用量(各部署 の使用量または薬剤科からの私出量) のべ入院患者日数 分母	通年,あるいは 目的に応じて1 ~数カ月等に予 め設定	毎月,あるいは四半 期, 半期, 年毎	なし	
2. MRSA サーパー バイランス	A. MRSA 検出 サーバイラン ス	MRSA 検出率 (件/1,000患者日) (施設内発生・持込別) 分子 MRSA 検出件数 (同じ患者に複数検出時は月に1件) 分母 のべ入院患者日数	通年,あるいは 目的に応じて1 ~数カ月等に予 め設定	毎月,あるいは四半 期, 半期, 年毎	なし	MRSAの判定基準はCLSI および厚生労働省JANIS の判定基準に準拠
	B. 黄色ブドウ球 菌感受性 サーバイラン ス	黄色ブドウ球菌の各薬剤感受性率(%) 分子 各薬剤の感性(S)・中間(I)・耐性 (R)の黄色ブドウ球菌検体数 (同じ患者に複数検出時は月に1株) 分母 黄色ブドウ球菌検体数	通年,あるいは 目的に応じて1 ~数カ月等に予 め設定	毎月,あるいは四半 期, 半期, 年毎	なし	薬剤感受性の判定基準は CLSIおよび厚生労働省 JANISの判定基準に準拠
3. MDRP サーパーバイランス	アウトブレイク 知	MDRP 検出件数(件) (施設内発生・持込別)	通年,あるいは 目的に応じて1 ~数カ月等に予 め設定	毎月,あるいは四半 期, 半期, 年毎(多 発時は毎週)	なし	MDRPの判定基準は CLSIおよび厚生労働省 JANISの判定基準に準拠
4. ノロウイルス感染&消化器症候群 サーバイランス	アウトブレイク 知 ノロウイルス対策 評価	ノロウイルス感染& 消化器症候群発生件数(件) (施設内発生・持込別, 患者・職員別)	流行期(通常は 10~3月)	毎週 (多発時は毎日等に 頻度を増加)	あり	ノロウイルス感染の判定基 準は厚生労働省感染症発生 動向調査の感染性胃腸炎の 届出基準に準拠
5. インフルエンザ &インフルエンザ様症状 サーバイランス	アウトブレイク 知 インフルエンザ対 策評価	インフルエンザ&インフルエンザ様症状発生 件数(件) (施設内発生・持込別, 患者・職員別)	流行期(通常は 10~5月)	毎週 (多発時は毎日等に 頻度を増加)	あり	インフルエンザの判定基準 は厚生労働省感染症発生動 向調査届出基準に準拠
6. カテーテル関連尿路感染 サーバイランス	アウトブレイク 知 カテーテル管理評 価	カテーテル関連尿路感染率 (件/1,000カテーテル日) 分子 カテーテル関連尿路感染発生件数 分母 のべカテーテル留置日数	通年,あるいは 目的に応じて1 ~数カ月等に予 め設定	毎月,あるいは四半 期, 半期, 年毎	あり	カテーテル関連尿路感染の 判定基準はCDC米国疾病 対策センターNHSNの判 定基準に準拠

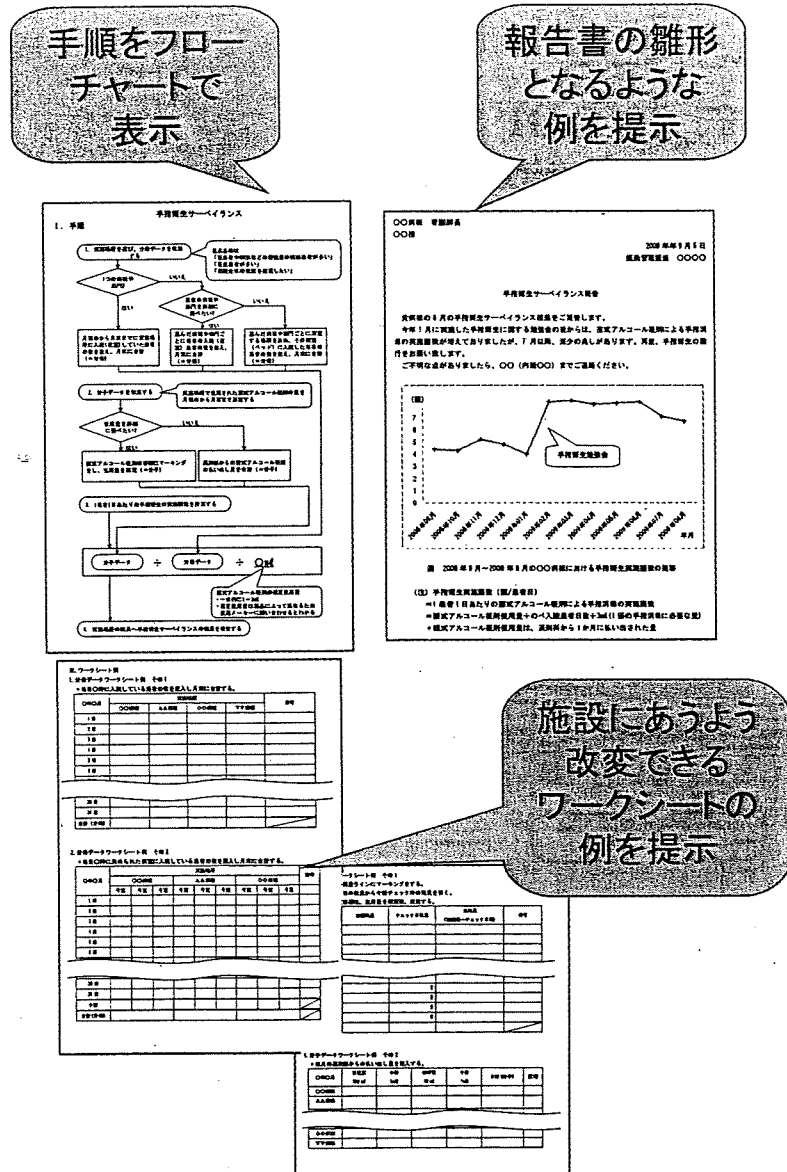


図2 「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書案4版」の構成

なお、本稿で紹介した手順書案は試用を希望する病院にPDFファイルでメール送信しており、同時に改訂にむけての意見を2009年12月31日まで募集中である。(問い合わせ先:survey@ncn.ac.jp)

* 「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書案4版」(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)は平成21年度厚生労働省科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業H21-新興-一般-001「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)」分担研究「病院施設の規模別の感染対策の実態調査(分担研究者:西岡みどり)」により作成した。

参考文献

- 1) R. Douglas Scott II. The Direct Medical Costs of Healthcare-Associated Infections in U.S. Hospitals and the Benefits of Prevention. CDC internet publication on March 2009. (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/Scott_CostPaper.pdf)
- 2) Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; **121** (2): 182-205.
- 3) Haley RW, Morgan WM, Culver DH, White JW, Emori TG, Mosser J, et al. Update from the SENIC project. Hospital infection control: recent progress and opportunities under prospective payment. *Am J Infect Control* 1985; **13** (3): 97-108.

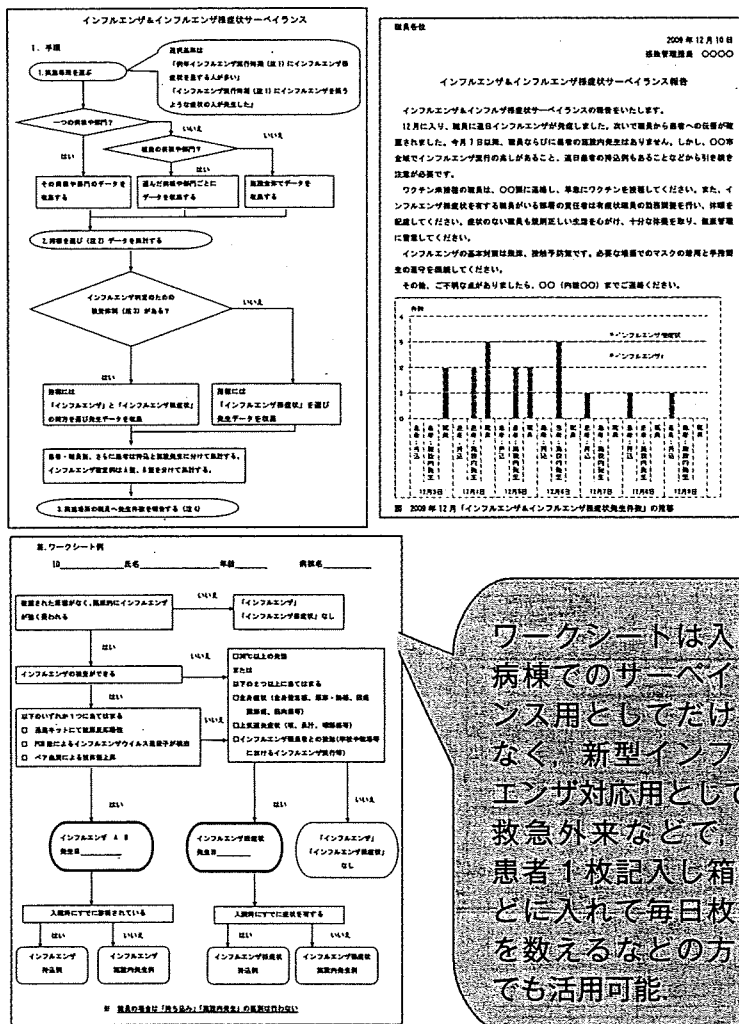


図3 インフルエンザ&インフルエンザ様症状サーベイランス手順書案 (中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書案4版)

4) Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Preventions. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual; PATIENT SAFETY COMPONENT PROTOCOL Last Updated October 2007. cited 2007 Nov 26. Available from: URL:http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nhsn/NHSN_Manual_PatientSafetyProtocol10_26_07.pdf.

5) 森兼啓太, 今井栄子, 小林寛伊, 広瀬千也子. 改訂3版サーベイランスのためのCDCガイドライン—NNISマニュアル(2004年版)より. メディカ出版, 2005.

6) 千葉博暁, 高橋敏紀, 渡部美帆, 小松 真, 早坂正孝. 宮城県における病院感染制御に関する実態調査 感染防止策に対する薬剤部の取り組みと今後の課題. 医薬品相互作用研究 2007; 30 (2): 69-75.

7) 小林寛伊, 大久保憲, 木津純子, 藤井 昭, 朝野和典, 尾家重治, 他. 臨床研修指定病院における病院感染制御の取り組みの実態調査. 環境感染 2006; 21 (3): 200-

208.

8) Edmond MB, White-Russell MB, Ober J, Woolard CD, Bearman GML. A statewide survey of nosocomial infection surveillance in acute care hospitals. *Am J Infect Control* 2005; 33 (8): 480-482.

9) Oh HS, Cheong HW, Yi SE, Kim H, Choe KW, Cho SI. Development and application of evaluation indices for hospital infection surveillance and control programs in the Republic of Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (4): 435-445.

10) 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. 施設規模・資源別サーベイランス実施状況調査報告書. 「病院施設の規模別の感染対策の実態調査 (分担研究者 西岡みどり)」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「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)」分担研究. 2008年. (http://www.dcc.go.jp/nosocomial_infection/pdf/surveillance.pdf)

「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書（案）」報告書

2010年3月1日

病院施設の規模別の感染対策の実態調査（分担研究者 西岡みどり）
【平成21年度厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業（H21-新興-一般-001）
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）】

目次

1. 「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書 (案)」改訂 4 版作成手順
..... 2
2. 「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書 (案)」改訂 4 版への意見収
集結果
..... 3~10

付録

「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書 (案)」

2009 年 7 月 10 日改訂 4 版」

1. 「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書 (案)」改訂 4 版作成手順

「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書 (案)」改訂 4 版は次の手順で作成した。

- 1) 医療関連サーベイランス実践に関する国内の文献をレビューした^{※1}。
- 2) 無作為抽出した全国の病院を対象にサーベイランス実施状況を調査した^{※2}。
- 3) 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。
- 4) 埼玉県感染管理者のネットワークの意見を踏まえ、研究グループ^{※3}で検討を繰り返し改訂 4 版を作成した^{※4}。
- 5) 改訂 4 版について感染管理に従事する医療従事者を対象に広くアンケートを実施して意見収集を行った。

※1 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 8(1):10-19,2009

※2 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:施設規模・資源別サーベイランス実施状況調査報告書 2008 年 12 月 26 日
http://www.dcc.go.jp/nosocomial_infection/pdf/surveillance.pdf

※3 研究グループ:西岡みどり(国立看護大学校)、森那美子(国立看護大学校)、坂木晴世(東京大学大学院)、藤田烈(東京大学大学院)、沼直美(国立看護大学校)、平松玉江(国立看護大学校)、森兼啓太(山形大学医学部附属病院)

※4 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:中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案) 2009 年 7 月 10 日改訂 4 版.
<http://www.ncn.ac.jp/img/survey-all.pdf>

2. 「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書 (案)」改訂 4 版への意見 収集結果

平成 21 年 7 月～9 月に実施された感染管理に従事する医療従事者を対象とした複数の研修会で『中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書 (案) 改訂 4 版』に関するアンケートを配布し、404 名の回答を得た。

回答者の病院規模の分布と ICT 組織状況を図 1、2 に示す。回答者の職種は図 3、4 のとおり、看護師が 92% と最も多く、ついで薬剤師 5%、臨床検査技師 2% であった。また、回答者が有する感染管理関係の資格を図 5、6 に示す。

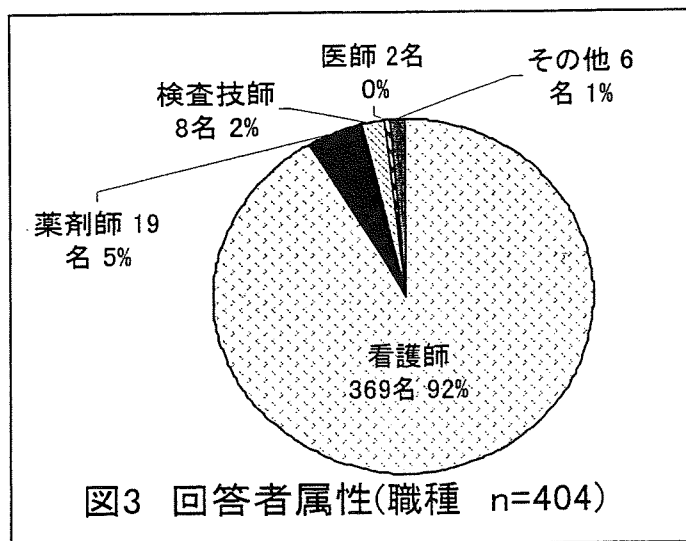
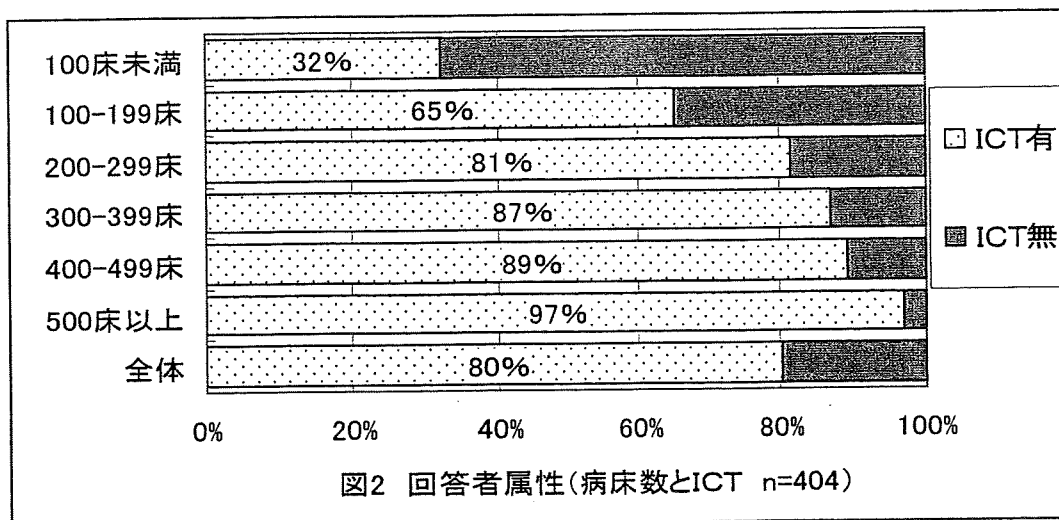
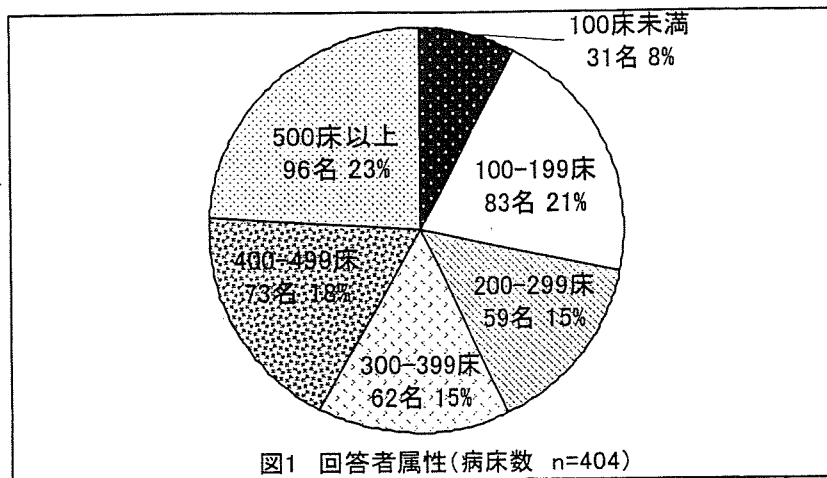
各種サーベイランス手順書案が使えるかどうかについての回答割合を図 7-16 に示す。100 床未満では少ない傾向にあるものの約 6-7 割が「このまま使えそう」と回答した。

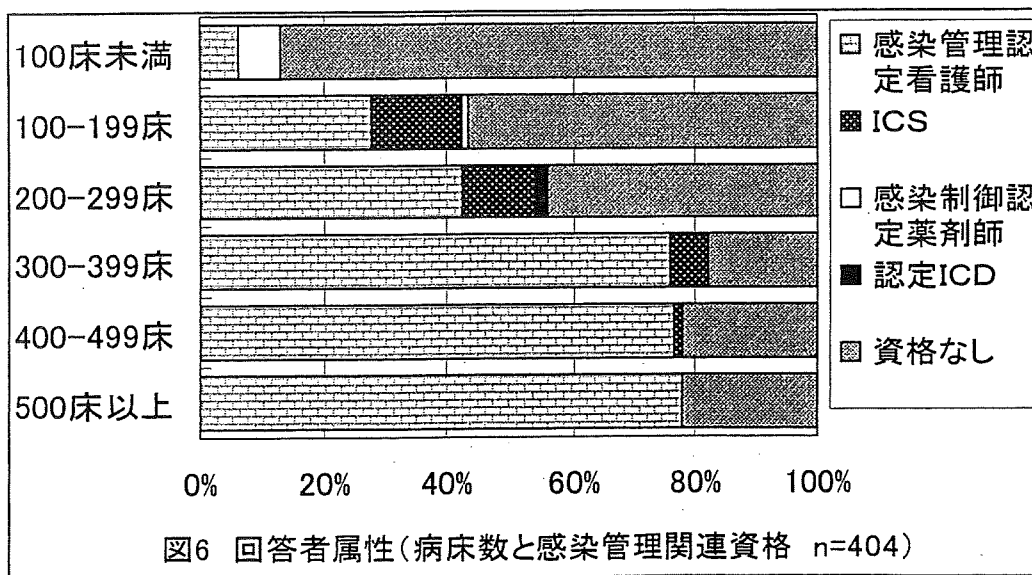
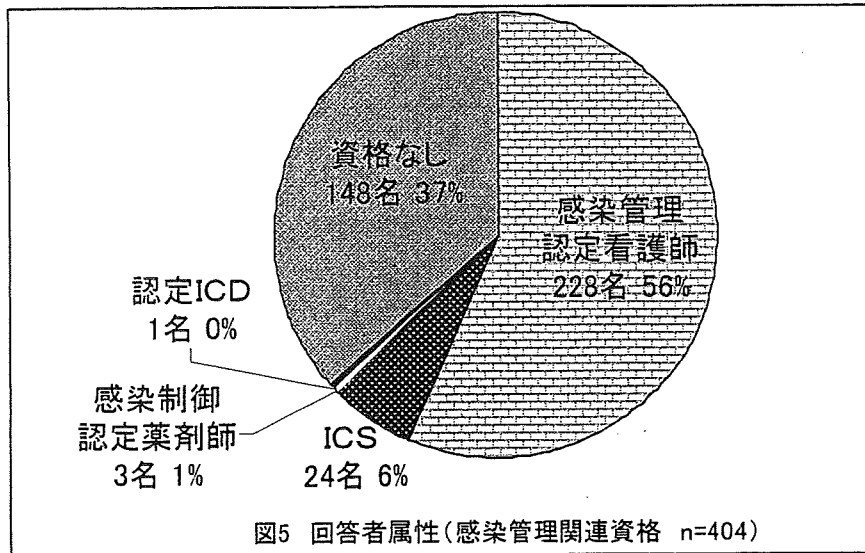
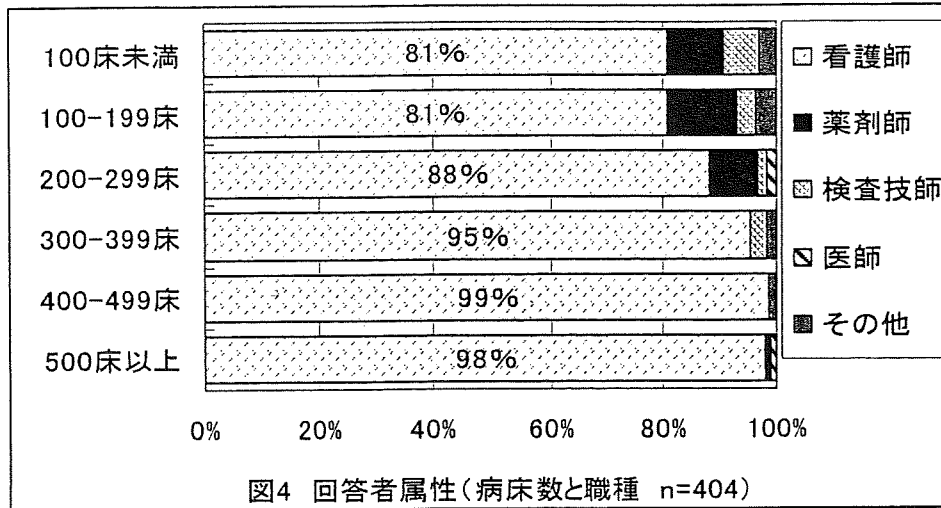
各種サーベイランス手順書案を施設で「実際につかってみたい」と回答した割合 (%) を図 17-20 に示す。図 17 に示すように、「実際につかってみたい」と回答した割合は、病床規模による違いはほとんどなく、高い順に「手指衛生」72%、「インフルエンザ&インフルエンザ様症状」58%、「MRSA」54%、「ノロウイルス感染&消化器症候群」44%、「カテーテル関連尿路感染」35%、「MDRP」24% であった。

自由回答には「精神科病院なので実施は難しい」「きちんと遂行するには 200 床あたり 1 人の専従者が必要と思う」「使ってみたいがサーベイランスの知識があるスタッフがいないので難しい」など臨床での実施の困難さに関する意見もあった。しかし、「早速使いたい」「『手術部位感染』の手順書案も欲しい」「ハードルが低くなりやってみようという気持ちになる」「サーベイランスが行いやすくなり良いことだと思う」「今の時代やるべき」「現在行っているがこういう手順書にそってやることでもっと効果的になると思う」「データ取得の大切さと手順が比較的容易だとわかった」「報告書の雛形が示されているのが大変ありがたい」など、実践の助けになることを示す意見が多かった。

以上より、『中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書 (案) 改訂 4 版』は、概ね「使えそう」であり、6 種類の中では「手指衛生サーベイランス手順書案」のニーズが最も高いと考えられた。

【アンケート回答者の属性】





【各種手順書案は使えそうか？】

