

200931041A

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

新型薬剤耐性菌等に関する研究

(H21 - 新興・一般 - 008)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 荒川 宜親

平成22(2010)年3月

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)
 「新型薬剤耐性菌等に関する研究」班 名簿

研究代表者	荒川宜親	国立感染症研究所 細菌第二部	部長
JANIS 研究 グループ 研究分担者 (50音順)	一山 智	京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学	教授
	河野文夫	独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター	副院長
	北島博之	地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科	部長
	小西敏郎	NTT 東日本関東病院 東京医療保健大学	副院長 教授
	鈴木里和	国立感染症研究所細菌第二部	主任研究官
	谷原真一	福岡大学医学部衛生学教室	准教授
	土手健太郎	愛媛大学医学部集中治療部	准教授
	長沢光章	東北大学医学部附属病院診療技術部 東北大学医学部	副部長 教授
	藤本修平	東海大学医学部基礎医学系生体防御学	教授
	宮崎久義	独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター	名誉院長
	森兼啓太	山形大学医学部附属病院検査部	副部長 准教授
山口恵三	東邦大学医学部微生物・感染症学講座	教授	

区 分	氏 名	所 属	職 名
薬 剤 耐 性 菌 基 礎 研 究 グ ル ー プ 研 究 分 担 者 (5 0 音 順)	飯沼由嗣	京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学	助教授
	池 康嘉	群馬大学大学院医学系研究科 生体防御機構学/細菌感染制御学	教 授
	切替照雄	国立国際医療センター研究所 感染制御部研究部	部 長
	倉田 毅	富山県衛生研究所	所 長
	黒崎博雅	熊本大学大学院医学薬学研究部 構造機能物理化学分野	准教授
	柴山恵吾	国立感染症研究所細菌第二部	室 長
	松本哲哉	東京医科大学微生物学講座	教 授
	松本智成	地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 臨床研究部	部 長
	山口恵三	東邦大学医学部微生物・感染症学講座	教 授
	山根一和	国立感染症研究所細菌第二部	主任研究官
	山本友子	千葉大学大学院薬学研究院 微生物薬品化学講座	教 授
和田昭仁	国立感染症研究所細菌第一部	室 長	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者 の 研究協力者 (順不同)	加藤はる	国立感染症研究所細菌第二部	室 長
	筒井敦子	国立感染症研究所細菌第二部	院内感染対策 サーベイランス 担当官
	木村幸司	国立感染症研究所細菌第二部	主任研究官
	森茂太郎	国立感染症研究所細菌第二部	研 究 員
	和知野純一	国立感染症研究所細菌第二部	研 究 員
	松井真里	国立感染症研究所細菌第二部	研 究 員
	加地千春	国立感染症研究所細菌第二部	流動研究員
	大塚奈緒	国立感染症研究所細菌第二部	流動研究員
	古谷信彦	文京学院大学保健医療技術部臨床検査学科	教 授
	川村久美子	名古屋大学医学部保健学科 検査技術科学専攻	准教授
	横山佳子	京都女子大学家政学部食物栄養学科 衛生学第2研究室	准教授
	長野則之	船橋市立医療センター診療局検査科	臨床検査技師
	長野由紀子	国立感染症研究所細菌第二部	研究生 (薬剤師)
	畑中公基	(財) 星総合病院中央検査科	臨床検査技師
北澤克彦	総合病院国保旭中央病院小児科	医師	

※研究分担者の研究協力者は各分担研究報告書に記載

目 次

I. 総括研究報告書

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

II. 分担研究報告書

一山 智	国立大学附属病院感染対策協議会感染サーベイランスのシステム化と JANIS システムとの連携に関する研究	10
河野文夫	全入院患者部門サーベイランスの改善に関する研究	11
北島博之	新生児における病院感染症の予防あるいは予防対策に関する研究 (第1報)	13
小西敏郎	手術部位感染症の低減化に関する研究	37
鈴木里和	院内感染対策サーベイランス還元情報の医療機関特性による層別化 および罹患率算出方法の妥当性に関する研究	44
谷原真一	広域抗菌薬の使用状況及び耐性菌の出現頻度が 医療費に与える影響の検証	51
土手健太郎	ICU 内の院内感染に及ぼす新型薬剤耐性菌の影響と 感染サーベイランスの精度管理についての研究 (ICU 部門参加施設におけるサーベイランス実施体制と 提出データの精度に関する研究)	53
長沢光章	日常検査における薬剤耐性菌の検出方法の確立および 薬剤感受性検査の精度管理に関する研究	60
藤本修平	厚労省 JANIS 事業の安定運用と改善及び院内感染対策の 高精度化を目的とした電子システムの研究	69
森兼啓太	院内感染対策サーベイランスにおける院内感染対策の 質向上に関する研究	90
宮崎久義	院内感染対策支援の方法と効果に関する研究	96
山口恵三	「特定菌(特定耐性菌)異常集積時における対応事例集」の作成	99
山根一和	院内感染対策サーベイランスの精度管理に関する研究	106

荒川宜親	簡便かつ実用的な、KB ディスクを用いたペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌 (PRGBS) を検出できるディスク拡散法の開発	110
	分子疫学的解析による、ペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌 (PRGBS) の持続的感染能力の獲得の可能性についての確認	116
	CTX-M ESBL を産生する大腸菌で確認された 新型のホスホマイシン耐性遺伝子の解析	120
飯沼由嗣	VRE、MDRP 等の伝播様式と蔓延防止に関する研究	125
池 康嘉	グラム陽性菌 (腸球菌、黄色ブドウ球菌) の多剤耐性菌の研究	131
切替照雄	多剤耐性緑膿菌の院内感染対策に関する研究	136
倉田 毅	地方衛生研究所における薬剤耐性菌等に関する 細菌学的、疫学的調査解析機能の強化に関する研究	145
黒崎博雅	カルバペネム耐性菌をはじめとする新型の薬剤耐性菌の 構造・機能解析と立体構造に立脚した蛍光剤の分子設計 並びに迅速・簡易検査法の確立	159
柴山恵吾	結核菌におけるピラジナミド作用メカニズムの研究	169
松本哲哉	臨床検体より分離された市中感染型 MRSA の検討	171
松本智成	「抗酸菌症の耐性機構：結核菌と比較して」に関する研究	174
山口恵三	OXA-型カルバペネマーゼの検出法の構築に関する研究	176
山本友子	肺炎球菌のケトライド耐性機構ならびに 耐性伝播機構に関する研究	179
和田昭仁	薬剤耐性肺炎球菌の疫学と耐性機序の解析 — 侵襲性感染症由来 19F の薬剤耐性と PBP 変異の解析 —	182
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		188
IV. 研究成果の刊行物・別冊・資料		189

I. 総括研究報告書
(平成21年度)

新型薬剤耐性菌等に関する研究

研究代表者 荒川 宜親（国立感染研 細菌第二部）

研究要旨

既に、国内の医療機関に広く定着し現実的な問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に加え、以前は国内では稀であった、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)も、各地でしばしば分離されるようになり一部の医療機関では、院内感染を引き起こす状況に至っている。さらに近年は、緑膿菌やアシネトバクター属菌などの様々なグラム陰性菌においてカルバペネムを含む多剤に耐性を獲得した株が出現、蔓延し大きな問題となっている。同時に、それらによる感染症の発生が、医療先進国、発展途上国を問わず、医療現場で現実的な障碍となっている。このような状況をふまえ、本研究班では、国内の医療機関で臨床分離された各種の病原細菌の中から、新型の薬剤耐性機序を獲得した菌株を対象として、細菌学的、分子生物学的、分子疫学的などの多面的な観点から様々な解析などを実施し、同時に、各種検査法の開発などを試みている。具体的には、最近、新たに発見された、プラスミド依存性にフルオロキノロン耐性やアミノ配糖体超高度耐性を付与するQnr、QepA、AAC86'-Ib-cr、さらにRmtA、B、CやNpmAなど16S rRNAメチレーズ産生株の分離状況、また、ペニシリン低感受性B群連鎖球菌(PRGBS)など新型の薬剤耐性菌による感染症の把握、PRGBSやMBL産生株などの新型の薬剤耐性菌を簡便に検出する方法の開発などをめざし、様々な研究を実施したが、新たに、ホスホマイシンに耐性を付与する新型の遺伝子を2つ発見し解析を実施し、また、PRGBSを一般の検査室で簡便にスクリーニングできる検査法の開発、さらに地方衛生研究所における耐性菌の検査技術の向上のための技術講習会などを実施し、多くの前進や成果を上げつつある。一方、国内の医療機関で分離される主要な病原細菌における薬剤耐性の獲得状況や各種薬剤耐性菌の検出状況、それらによる感染症の発生状況などを把握、還元し、それぞれの医療機関における院内感染対策を支援する目的で、平成12年より厚労省により実施されている「院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業」について、その5つの部門サーベイランスである、検査部門、全入院患者部門、集中治療(ICU)部門、手術部位感染症(SSSI)部門、新生児集中治療(NICU)部門の安定的運用と改善を図るため、専門的かつ学術的な観点から様々な研究と支援を行なった。

研究分担者（50音順）

飯沼由嗣 京都大学大学院医学研究科
臨床病態検査医学 准教授
池 康嘉 群馬大学大学院 細菌感染制御学 教授
一山 智 京都大学大学院医学研究科
臨床病態検査医学 教授
河野文夫 国立病院機構熊本医療センター 副院長
北島博之 大阪府立母子保健総合医療センター
新生児科 部長
切替照雄 国立国際医療センター 感染症制御研究部
部長
倉田 毅 富山県衛生研究所 所長
黒崎博雅 熊本大学大学院 構造機能物理化学分野
助教授
小西敏郎 NTT東日本関東病院 副院長
柴山恵吾 国立感染研 細菌第二部 第四室 室長
鈴木里和 同上 主任研究官
谷原 真一 福岡大学医学部衛生学
疫学・医療経済 准教授

土手健太郎 愛媛大学医学部集中治療部 准教授
長沢光章 東北大学附属病院
診療技術部・臨床検査 技師長
藤本修平 東海大学医学部医学科基礎医学系
生体防御学 教授
松本哲哉 東京医科大学微生物学 教授
松本智成 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
免疫感染症学 部長
宮崎久義 大阪府立母子保健総合医療センター
名誉院長
森兼啓太 国立感染研 感染症情報センター 主任研究官
山口恵三 東邦大学医学部 微生物/感染症学 教授
山根一和 国立感染研 細菌第二部 主任研究官
山本友子 千葉大学大学院微生物薬品化学 教授
和田昭仁 国立感染研 細菌第一部 第三室 室長

A. 研究目的

欧米諸国のみならず、発展途上国を含む全ての国々や地域で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)などの薬剤耐性菌の蔓延とそれらによる感染症、特に医療行為に関連する医療関連感染症(院内感染症)が、現実的な脅威となっているが、近年、カルバペネムを含む多剤に耐性を獲得したアシネトバクターや肺炎桿菌などの様々な多剤耐性菌が新たに出現、蔓延し医療にとって新たな脅威となっている。国内でも、多剤耐性緑膿菌が、各地の基幹病院や大学附属病院などの大規模医療施設のみならず中小規模の病院においても、しばしば分離されるようになり、一部の医療機関では、複数の患者より同時に多数分離されるなど、院内感染の起因菌として大きな関心事となっている。さらに、海外で問題となっている多剤耐性アシネトバクターなどが、大学附属病院などの高度医療を担当する特定機能病院で多数の患者から分離されるなど、薬剤耐性菌をめぐる状況は、ますます深刻な事態に陥りつつある。

そこで、このような深刻な状況に対処するため、本研究班では、基礎研究グループと JANIS 研究グループの二つの研究グループを組織し、前者の基礎研究グループでは既存の薬剤耐性菌のみならず、新型の薬剤耐性機構を獲得した薬剤耐性菌の早期検出とそれらが獲得している耐性メカニズムについて分子、遺伝子レベルで解明をするとともに、その結果に基づいて、迅速、簡便な検査法の構築を目指す。同時に、既存の薬剤耐性菌の検出状況やその動向について、分子疫学的な解析手法などを加味して調査、分析を行なう。また、地方自治体が所管する医療機関で特定の薬剤耐性菌のアウトブレイクが発生した際に適切に対応するためには、地方衛生研究所における薬剤耐性菌の検査、解析技術の向上を図る必要があるため、基礎研究グループのサブグループとして地方衛生研究所グループを組織し、技術研修会の実施や検査情報の提供を行なう。一方、JANIS 研究グループでは、H12 年から厚生労働省が開始した、院内感染対策サーベイランス事業(JANIS 事業)の安定的運用と改善のための研究を、学術的、科学的観点から実施し、その向上を支援する。

(倫理的側面での配慮)

基礎研究グループでは、臨床分離された菌株についての解析が主であり、研究倫理の審査対象外である。薬剤耐性菌の分子疫学解析を行なう場合、若干の診療情報を必要とする際には、研究者の所属する機関で、疫学研究倫理審査を受け、承認された後に実施する。JANIS 事業で提出されるデータを用いる研究を行う場合は、あらかじめ JANIS 運営委員会に申請し、さらに、総務省の統計データの扱いに関するルールに則り実施される。JANIS 事業に提出されるデータは、感染症の起因菌の種類や感受性試験結果、感染症患者の ID、入院日、基礎疾患名、感染症名などの臨床情報の一部の情報に限られ、しかも患者 ID は提出する医療施設の側で変換され、匿名化されて提出されるため、蓄積されたデータベースの

情報から遡って逆に患者個人を特定することは技術的に不可能となっている。尚、研究班外へのデータの漏出などが発生することのないよう、その取り扱いについては、データを格納するパソコンを鍵のかかる部屋に設置し、起動時にパスワードを設定し、管理者を限定する等十分な安全対策を行っている。

B. 研究方法

平成 21 年度の研究班では、JANIS 事業の平成 19 年 7 月からの大幅な改善を受け、「検査部門」、「集中治療部門(ICU)」、「全入院患者部門」、「手術部位感染症(SSD)部門」、「新生児集中治療部門(NICU)」の 5 つのサーベイランス部門において、JANIS 提出データや集積方法、集計方法、還元図表の内容など種々検討を行なった。また、JANIS 事業の円滑な運用のため、JANIS 事業参加医療機関に対し様々な支援を行なった。

同時に、サーベイランスデータの質的向上を図るため、細菌の分離/同定や薬剤感受性試験法の精度管理法の向上を目的として、昨年度に引き続き「臨床分離株の薬剤感受性成績調査および各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究」が(社)日本臨床衛生検査技師会の微生物研究班により行なわれた。

一方、地方衛生研究所における薬剤耐性菌の検査技術の向上のため、検査法の評価と最適化、および技術講習会などを行った。同時に、我が国の臨床現場で分離された薬剤耐性菌の調査を続行した。

さらに、臨床現場で患者より分離された様々な薬剤耐性菌(抗酸菌を含む)について、それらの細菌が獲得した新たな耐性メカニズムなどに関する基礎的な研究を行ない、得られた研究成果に基づき、耐性菌の検査法の開発や改善などが種々検討された。

C. 研究結果

1. JANIS 事業の有効かつ効率的なサーベイランスシステム改善等に関する研究

(山根一和、鈴木里和、筒井敦子、荒川宜親)

平成 19 年 7 月に大幅な改善を行なった院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業<<http://www.nih-janis.jp/>>について、我が国の医療機関における薬剤耐性菌の検出状況や院内感染症の発生状況およびその要因についてより正確に把握が可能となるように、引き続き、運用体制の改良や整備を継続した。平成 21 年 11 月にサーベイランス参加施設の追加募集を行ない平成 22 年 1 月時点で 867 の医療機関が参加する多施設参加型の全国(ナショナル)サーベイランスに発展している。また、研究班の研究成果を広く一般医療機関などに公開し、医療現場での院内感染対策の向上を促すため、研究班のホームページ<<http://www.nih.go.jp/niid/bac2/janis/>>の構築を行なった。さらに、今後も引き続き、厚労省に提出されたサーベイランスデータの精度管理や運用の改善などを進め、我が国の院内感染対策の向

上に寄与するナショナルサーベイランスシステムとして発展させるべく、仔細の検討と改善のための研究を継続している。

a. 院内感染対策サーベイランスの精度管理に関する研究 (山根一和)

サーベイランスを行う上で、データの精度管理はデータの質を担保するために最も重要な作業の一つである。精度管理は院内感染対策サーベイランス(JANIS)事務局が行う必要があるため、事務局の事務作業の効率化を図るためのJANISホームページの改訂、参加医療機関から寄せられるJANISに関する質問および回答を整理するソフトの開発を行った。この結果、回答作成にかかる時間の短縮を図ることができた。各部門で作成している公開情報と還元情報についての仕様を点検し、仕様確認書を作成した。この仕様確認書を公開することによって、第三者の確認を受けることができ、よりよいサーベイランスデータの解析につなげることができると思われる。精度管理には多大な人手労力がかかるため、本年度は一部のシステムを構築することで主要課題となり、精度管理については一部しか携わることができなかった。来年度は適切な人員の配置も含めて、精度管理がスムーズに行える体制を整える必要がある。

b. 院内感染対策サーベイランス還元情報の医療機関特性による層別化および罹患率算出方法の妥当性に関する研究 (鈴木里和)

院内感染対策サーベイランス全入院患者部門においては参加全医療機関における罹患率や感染率の分布を還元情報に箱ひげ図で表示し、自施設の値をその中にプロットしている。現在、罹患率、感染率を入院患者あたりで算出しているが、病院疫学においては患者日による算出もしばしば行われている。本研究では施設間比較における現在の算出方法の問題点を、患者日等他の算出方法と比較する事によって明らかにすることとした。全入院患者部門における罹患率の算出方法を検討対象とした。仮定データを用いて薬剤耐性菌感染症の発生頻度を現行の「入院患者あたり」に加え、「患者日あたり」および「病床数あたり」で算出した。ただし患者日に関するデータは現在全入院患者部門では収集していないため、入院患者数より推定する方法を用いた。また、病院特性として重要な平均在院日数も収集していないため、月間入院患者数を繰越患者数で除した患者回転率を代用した。現在の年間罹患率算出方法では患者回転率が低い医療機関では「入院患者あたり」と「患者日あたり」とで発生頻度による施設間順位が大きく乖離する可能性が明らかとなった。今後、実際のデータ解析を行い、層別化のは

非または罹患率算出方法の変更について検討する必要があると思われる。

2. JANIS 各部門研究グループにおける研究成果

c. 検査部門サーベイランス研究グループ

「特定菌(特定耐性菌)異常集積時における対応事例集」の作成 (山口恵三)

医療関連感染に精通している医療従事者が配置されていない医療施設ではJANISサーベイランスの還元情報が有効に活用されていないことが多いものと考えられる。そこで、このような医療施設においても特定菌(特定耐性菌)の異常集積がみられた場合に何を、どのように調査し、どのように対応していくかについての情報が迅速に取得できるように「特定菌(特定耐性菌)異常集積時における対応事例集」の作成を試みた。事例集は、総論と各論としての文献調査を中心に構成するものとし、提供内容、提供方法、提供規模(調査菌種数、文献数)等について検討することでフォーマットを作成した。フォーマットは、はじめに総論として感染経路別の感染対策を掲載し、次いで各論として各菌種の対応事例を掲載するものとした。各論に掲載する菌種は18種類で、内3種はshort abstractの紹介のみで十分であるとみなした。

d. 全入院患者部門サーベイランス研究グループ

全入院患者部門サーベイランスの改善に関する研究 (河野 文夫)

全入院部門サーベイランス研究グループでは、感染症の動向や施設間格差等を検討する目的で、サーベイランスによるデータの集積を行っている。感染症の原因となった薬剤耐性菌の報告状況を昨年度のデータと比較することにより、各施設の感染状況の比較検討を行った。その結果、特定の施設において感染症報告の増加が認められた。これらの施設の感染動向に注目するとともにサーベイの継続を行うことは、参画している施設の感染制御の向上に貢献することが期待される。

e. ICU 部門サーベイランス研究グループ

ICU 内の院内感染に及ぼす新型薬剤耐性菌の影響と感染サーベイランスの精度管理についての研究(ICU 部門参加施設におけるサーベイランス実施体制と提出データの精度に関する研究)

(土手 健太郎)

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業のICU 部門に参加した研究班のICU を対象として、施設間の院内感染発生率の差異とその要因について検討したところ、発生率の高い施設は一貫して高い発生率で推移している一方、発生率の非常に低い施設も認められた。このことより、院内感染発生率は施設によりバラツキがあり、提出データの精度に問題がある可能性が示唆された。そこで、サーベイラン

スの精度向上を研究目標として、平成 20 年度末に実施したアンケート調査の結果の検討と、研究班員によるサイトビジット調査を行った。まず、アンケートの結果報告から、一般に ICU と括られる病棟も、機能的に 3 種に分けられること、患者管理も様々であること、また最も重要な感染症の診断でも様々な立場の医師や看護師が行っていること、肺炎の診断に関しても種々の運用がされていること、そして、これらが感染症発症率の施設間格差につながった可能性があることがわかった。次に、数カ所の ICU を訪問し、ICU 内外の各種項目を調査した。まだ調査施設数が少なく結論を出す段階ではないが、ベッド回りの環境（大部屋のベッド間隔、廃棄容器）、ICU での薬液混合の状況、染制御部との連携などが施設間格差につながったと考えられた。以上のことから、感染症発症率の施設間格差の要因を改善することで、格差は縮小できる可能性があり、今後の検討で、ICU の院内感染症発症率の低下に貢献することが期待される。

f. SSI 部門サーベイランス研究グループ

手術部位感染症の低減化に関する研究に関する研究
(小西敏郎)

本研究では、本邦における SSI 発生率の動向を明らかにすることと、継続的に SSI サーベイランスを続けていく上で重要な役割を担う入力業務と入力支援ソフトの現況を明らかにすることを目的に、SSI サーベイランス研究会と日本環境感染学会 JHAIS 委員会が合同で行った SSI サーベイランス全国集計（JHAIS No. 10）の分析と SSI サーベイランス研究会参加施設へのアンケート調査を施行した。その結果、本邦の SSI 発生率は徐々に低下の傾向があることと、SSI サーベイランスは少数の職員への入力業務負担の上で施行されていることが明らかとなった。入力業務負担軽減のためには、電子カルテにリンクした入力支援ソフトの開発、普及が必要と考えられた。

g. NICU 部門サーベイランス研究グループ

新生児における病院感染症の予防あるいは予防対策に関する研究
(北島 博之)

1) 全国 NICU 病院感染症データ収集体制を確立する。平成 20 年度までに、全国の NICU 施設における感染症入力用ソフトの作成を行ったが、それが利用されているかどうかを検討する必要が生じた。そこで、各施設での感染症入力状況を調査して、今後の入力体制推進のための方策を探る。また米国 CDC において新たな体重群別の感染症登録システムが開発されたが、これとの比較も可能にするための入力ソフトの修正を図り、わが国における感染症状況の把握を容易にする。

2) NICU 病院感染予防対策のガイドラインの作成を進めると共に、エビデンスの無いあるいは少ない予防対策項目の研究を行う。

3) 正常新生児病棟での病院感染予防対策を進める。特

に全国一般病院における産科混合病棟の解消と母子同室を進める。

2. JANIS 研究に関連する個別の研究成果

h. 院内感染対策支援の方法と効果に関する研究
(宮崎久義)

院内感染は医療の質に大きな影響を与え、患者にとっても、医療経済の立場からも、その対策は重要であり、急務である。一方、医学医療の進歩は限りなく続き、院内感染の様子も変わりつつあり、その頻度はなかなか低下しない。しかし、医療の現場においては絶え間ない院内感染対策への努力が継続され、適切かつ効果的な支援が求められている。本研究の目的はこの適切かつ効果的な支援の策定にあり、今回は新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「新型薬剤耐性菌等に関する研究」（研究代表者：荒川宜親）における「全入院患者部門サーベイランスの改善に関する研究」（研究分担者：河野文夫）班へ参加する国立病院グループ（58 施設）へ薬剤耐性菌による感染症のアウトブレイクの経験の有無とアウトブレイク時の対応と支援窓口の必要性および支援の在り方について意見を求めた。回答施設数は 27 施設で回収率は 46.5%であった。そのうち薬剤耐性菌によるアウトブレイクは MRSA で 7 施設が、MDRP で 4 施設が経験し、比較的 MDRP のアウトブレイク率は高い結果を得た。

アウトブレイクへの効果的対応については①早期の発見（サーベイランスの実施）②早期の介入③迅速な対応④日頃からの院内感染に対する意識の向上と報告・連絡・相談体制の確立⑤病院全職員の協力⑥職員教育⑦専門家の配置⑧アウトブレイク時の菌種別対応のマニュアル化等が挙げられた。アウトブレイクはほとんどが約 1 ヶ月内に終息した。対策の立案、実行はほとんどの施設で院内で行われていたが、アウトブレイク時の院内感染対策の相談支援窓口の必要性については 2/3 の施設が必要と回答し、本分担研究推進の意義を確認できた。

i. 院内感染対策サーベイランスにおける院内感染対策の質向上に関する研究
(森兼啓太)

厚生労働省事業「院内感染対策サーベイランス」の還元情報の活用状況を、還元情報に対するダウンロード状況から検討し、昨年実施した施設に対するアンケート調査と比較した。昨年の調査で還元情報そのものを見ていない施設が多かった ICU 部門では、5 部門のうち還元情報のダウンロード状況が最も良好であった。SSI、NICU 部門がそれに続いた。昨年、還元情報を閲覧している割合が高いが、活用されていないことを指摘した全入院部門では、今回はダウンロード率も 50%を割り、有効活用がされていない状況が浮き彫りになっている。事業の還元情報のあり方に関する検討を継続的に行ない、事業参加施設にとって真に役立つ院内感染対策サーベイランスシ

システムを構築する必要があると考える。

また、院内感染サーベイランスの結果を感染対策に活用する方法について検討を加えた。SSI サーベイランスにおける感染率の指標である標準化感染比を用いた、自施設の感染率の変化を検証する方法を考案し、その評価を行った。標準化感染比がそれまでの2倍以上に増加している場合、感染対策の改善に関する検討が必要な可能性が示唆され、本指標を用いた還元と自動解析によるアラートシステムなどの開発も事業における今後の課題と考えられる。

j. 厚労省 JANIS 事業の安定運用と改善及び院内感染対策の高精度化を目的とした電子システムの研究 (藤本 修平)

感染対策の高精度化、高効率化によって院内感染症による健康被害を最小化し国民の安全を確保することを目的に、1) 検査、検査情報の標準化、2) アルゴリズム等自動化技術の研究、3) アルゴリズムの正当性・有用性の検証、4) システムの開発、5) システムの普及、6) JANIS への応用に関する研究を計画した。初年度である本年度は、1) 研究に必要な倫理手続きを完了した。2) JANIS への応用に関する研究の準備として「アンチバイオグラムの自動分類と二次元キャリアマップ」(2DCM)のwebアプリケーション化を行い、研究協力施設20施設に公開し試用を開始した。3) 検査、検査情報の標準化、自動化技術等の研究に用いるJANISデータの二次利用手続きを行った。4) 前項並びにシステムの開発に必要な電算機環境、通信環境、データ収集環境の整備を行った。5) アルゴリズムの正当性・有用性の検証に必要な資料収集環境、分子生物学的検索環境の整備を行った。web化した2DCMは、問題なく稼働した。改良を加え、来年度以降、JANIS参加を公表している600施設程度に研究協力の要請を行い公開する。SHIPLを利用した複数施設データ収集と外注検査会社からの菌株収集の仕組みが稼働する見込みとなりアルゴリズムの検証に利用できる見込みである。JANISデータの二次利用が可能となり、検査の標準化、自動化技術の研究に利用できる見込みである。

k. 日常検査における薬剤耐性菌の検出方法の確立および薬剤感受性検査の精度管理に関する研究 (長沢 光章)

平成9年度から継続している薬剤耐性率の経年的推移の把握、薬剤耐性菌株および化膿性髄膜炎起因菌主要菌の収集、JANISに参加している施設における日常検査での検出対象薬剤耐性菌と精度管理方法のアンケート調査を依頼した。我々の開発したLAMP法による16S rRNAメチラーゼ(*rmtA*, *rmtB* および *armA*)の検出状況は、33施設から収集したグラム陰性桿菌の0.12%であった。

平成20年4月～平成20年9月の6ヶ月間のJANIS検査部門報告データより、MDRP 3.3%、2剤耐性株

6.1%であった。また、今後問題となる可能性が高いKPC型カルバペネマーゼについて、確認試験対象菌株について検討を行った。

1. 広域抗菌薬の使用状況及び耐性菌の出現頻度が医療費に与える影響の検証 (谷原 真一)

本研究は薬剤耐性菌の出現が一般社会に及ぼす影響を診療報酬明細書に基づく医療費を用いて直接検討することを目的とした。健康保険組合における被保険者本人及び被扶養者の敗血症を傷病名に含む診療報酬明細書より広域抗菌薬の使用状況とWHOの医薬品統計法共同研究センターが定めるATCコードに基づく集計を行った。一日あたり点数の幾何平均3471点であることと注射用抗菌薬の内訳ではセファロsporin系製剤が金額ベースで43.5%を占めていたという成果を得た。今回の結果、薬剤耐性菌が医療費に与える影響について検討するための方法論を明らかとする事ができ、広域抗菌薬の適正使用と薬剤耐性菌発生の予防に貢献する事が期待される。

m. 国立大学附属病院感染対策協議会感染サーベイランスのシステム化とJANISシステムとの連携に関する研究 (一山 智)

本研究では、耐性菌による医療関連感染の制御を目的とし、医療関連感染症のサーベイランスに関する研究を行い、質の高い疫学情報の収集のための恒常的なシステム化の妥当性、実現可能性を確認でき、次の段階としての調査企画の完成という成果を得た。その結果、院内感染対策の標準化の方向性について明らかとする事ができ、その質の向上に貢献する事が期待される。

4. 薬剤耐性菌基礎研究グループの研究成果

n. 臨床検体より分離された市中感染型MRSAの検討 (松本 哲哉)

東京医科大学病院において2007年7月から2009年3月までに得られたMRSAの臨床分離株の中で、薬剤感受性をもとにCA-MRSAが疑われた菌株をSCCmecのタイピングをもとに解析した結果、28株がCA-MRSAと判定された。臨床的背景の解析が可能であったCA-MRSA分離例25例の年齢は平均34.8才(0~74歳)で、入院症例が14例、外来症例が11例であったが、入院症例のうちMRSAの持ち込みと考えられた症例が5例あった。感染と判断されたのは17例、保菌と判断されたものは6例で、不明が3例あった。感染例と判断された症例の感染部位は、皮膚軟部組織8例、耳鼻咽喉3例、肺炎3例、人工物感染2例で、対象症例の中には院内肺炎と推測された症例も含まれていた。これらの結果により我が国においても、CA-MRSAは純粋に市中感染として広がっているだけでなく、病院内にもCA-MRSA株が存在している可能性が示唆された。

o. グラム陽性菌(腸球菌、黄色ブドウ球菌)の多

剤耐性菌の研究：日本の院内感染から分離された VanA 型 VRE の解析 (池 康嘉)

中京地区で発生した新たな VRE 院内感染例から分離された 103 株の VRE を解析した。103 株のうち 100 株は *E. faecium* VanA 型 VRE で、PFGE の結果、すべて同一株であった。この VanA 型 VRE はバンコマイシン高度耐性 (Van 128 μ g/ml \leq) テイコプラニン低感受性 (Teic 8~16 μ g/ml) であった。遺伝子構造解析の結果、VanA 遺伝子群 *vanRSHWXYZ* の中で *vanY* に IS1216V が挿入され、挿入部より下流 (*vanY* の一部と *vanZ*) が欠失していた。このことは、*vanY*、*vanZ* がテイコプラニン耐性に必要なことを示唆するものである。この型の VRE による院内感染は我が国では初めてである。

p. 肺炎球菌のケトライド耐性機構ならびに耐性伝播機構に関する研究 (山本 友子)

本研究では、国内の肺炎球菌のテリスロマイシン (ケトライド系抗菌薬) 耐性化の現況、新型耐性機構並びに耐性伝播機構を解明することを目的として、2005 年~2008 年に国内の 1 医療機関で分離された 222 株の肺炎球菌ならびに 2009 年に全国の医療機関で分離された 348 株の肺炎球菌について ケトライド・マクロライド耐性に関する多面的な研究を行い、マクロライド耐性は急激に進行しているが、テリスロマイシン耐性菌は現れていないことを明らかにした。しかしテリスロマイシン低感受性株が約 7% の頻度で出現していたことから、分子遺伝学的解析を行い、低感受性化の主要因は *mefE/mel* 遺伝子の獲得であることを明らかにした。またその伝播にはトランスポゾン Tn2009 と Tn2010 が関与していることを明らかにした。本研究によりマクロライドのみの使用によっても容易にケトライド低感受性菌が選択されることが明らかとなり、その動向には注目が必要である。一方、14・15・16 員環マクロライド耐性に関する広範囲な研究を行ったところ、16 員環マクロライドに特異性を持った新型のマクロライド耐性機序の存在が示唆された。

q. カルバペネム耐性菌をはじめとする新型の薬剤耐性菌の構造・機能解析と立体構造に立脚した蛍光剤の分子設計並びに迅速・簡易検査法の確立 (黒崎 博雅)

本研究では、臨床の現場で簡便、迅速に 1 個のメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌をリアルタイムに検出・診断および定量する方法の開発を目指し、蛍光剤 (DansylC4SH) のメタロ- β -ラクタマーゼ (IMP-1, VIM-2, IND-7) への取り込み速度とメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌の蛍光検出に関する研究を行った。DansylC4SH と IMP-1、VIM-2、IND-7 の取り込み速度を蛍光ストップフロー法により検討した結果、IMP-1 が最も速く、IMP-1 と比べて VIM-2 が 0.65 倍、IND-7 が 0.05 倍となった。さらに IMP-1 産生菌並びに IMP-1 非産生菌を DansylC4SH で染色後、共焦点

レーザー蛍光顕微鏡下で観察したところ IMP-1 産生菌の方が非産生菌に比べ強く光ることがわかった。以上の事より、DansylC4SH は一個のメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌を高感度かつ定量的に捉えることが可能であり、迅速、簡便に検出することが期待される。

r. 多剤耐性緑膿菌の院内感染対策に関する研究 (切替 照雄)

近年、多剤耐性緑膿菌による院内感染が全国の医療施設で問題となっている。本研究の目的は、院内感染に関与する多剤耐性緑膿菌臨床分離株より流行型の薬剤耐性因子を同定し、それらをターゲットとした多剤耐性緑膿菌の迅速な検出法を開発することである。今年度は、これまでに東日本において高頻度に分離された高度多剤耐性緑膿菌 IMCJ2.S1 株が産生するアミノグリコシドアセチル化酵素 AAC(6')-Iae に着目し、同因子を標的とした同酵素産生株の簡易迅速診断法の開発、ならびに同酵素産生株の分子疫学解析を実施した。その結果、15 分で AAC(6')-Iae 産生株を同定する事が可能なイムノクロマト法が完成した。また、同診断法の予備評価試験では、AAC(6')-Iae 産生株が、これまでに分離の報告がある宮城県、広島県、関東地方の他に、九州地方、四国地方、北海道においても分離される事が明らかとなった。

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

薬剤耐性菌による院内感染などの発生を早期に把握し、健康被害の拡大を防止するうえで地方衛生研究所 (地研) の技術力は非常に有益と思われるが実際にはほとんど利用されていないのが現状である。地研では、食中毒あるいは感染症の原因菌の分離・同定のための遺伝子検査技術の地研への導入が進み、感染源解明に必要な分子疫学的な解析技術も充実しつつある。従って、本研究では、薬剤耐性菌による健康被害の発生・拡大防止における地研の役割を明確にし、具体的提言を行うために、地研の薬剤耐性菌調査機能強化のため研修会を行った。その結果、研修会の重要性及び今後薬剤耐性菌検査について、継続的に情報を発信し、議論できる地研ネットワークの構築の重要性が期待された。

t. 薬剤耐性肺炎球菌の疫学と耐性機序の解析 — 侵襲性感染症由来 19F の薬剤耐性と PBP 変異の解析 — (和田 昭仁)

小児侵襲性感染症由来肺炎球菌のうち、血清型 6B, 14, 19F, 23F 各々 46 株、23 株、20 株、20 株を対象とし、ペニシリン G とセフォタキシムの MIC を測定した。血清型 6B, 14, 23F では、ペニシリン G の MIC 分布は二峰性を示したのに対し、セフォタキシムの MIC は一峰性を示した。血清型 19F では、ペニシリ

ンGのMICが1-2 $\mu\text{g/mL}$ を示したのに対し、セフトキシムのMICは0.5 $\mu\text{g/mL}$ を最大頻度とし2 $\mu\text{g/mL}$ までの分布を示した。MIC 2 $\mu\text{g/mL}$ を示した菌はPBP2xのペニシリン結合部位ないしその近傍に Thr338Alaに加え、Met339Phe, Thr343Metの変異を持っていた。特定のシーケンスタイプの中でも、新たな変異を獲得した菌の存在が確認された。

u. OXA-型カルバペネマーゼの検出法の構築に関する研究 (山口 恵三)

本研究では、現在まで開発されていない、OXA-型カルバペネマーゼの検出法を構築すること目的として研究を行い、同酵素産生株をイムノクロマト法による検出系を構築した。本検出システムの検出感度は5ng/mLであり、院内感染で問題となるカルバペネム系薬耐性アシネトバクター属菌の感染制御あるいは耐性菌サーベイランスに貢献する事が期待される。

v. VRE、MDRP等の伝播様式と蔓延防止に関する研究 (飯沼由嗣)

本研究では、MDRP等の薬剤耐性菌の感染伝播様式の解析のため、再現性が高く実施が比較的容易な分子疫学解析法の開発及び評価を目的とした。菌株毎に保有状態の異なるopen reading frame(ORF)の臨床分離株における保有パターンに関する研究を行い、緑膿菌においてはORFの保有パターンが菌株毎に異なることを発見し、ORF保有パターンにもとづく菌株タイピング開発の可能性が示された。また、わが国では発見が稀とされる、市中感染型MRSAの解析結果により、クローン特異的なORF保有パターンからUSA300 MRSAの推定が可能であることを明らかにした。

w. 結核菌におけるピラジナミド作用メカニズムの研究 (柴山恵吾)

本研究では、結核菌におけるピラジナミド作用メカニズムの解明を目的とした。今年度は結核菌においてニコチン酸を基質とする酵素ニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼに着目し、この酵素とピラジナミドの作用メカニズムとの関連について調べた。大腸菌を用いてリコンビナントのニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼを作成し、酵素学的な解析を行った。そしてこの酵素がピラジナミドの活性型であるピラジニン酸存在下でATPase活性を示すことが分かった。この結果からピラジナミドの作用機構として、ピラジニン酸の存在によって菌体内のATPの消費が亢進されることが関与している可能性が示唆された。次年度から、結核菌においてこの酵素の欠損株を作成してピラジナミド感受性の変化を解析する等、より詳細にこの酵素の関与について解析を進めるとともに他の酵素についても解析を進める予定である。ニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼについて、ピラジナミドの作用機構

への関与が有意であることが証明出来れば、さらにこの蛋白の結晶化、構造解析を進める。他の酵素についても同様に構造解析を進める。これらにより、新たなドラッグターゲットとしての分子の構造を解明して、新規抗結核薬の開発に貢献する事が期待できる。

x. 「抗酸菌症の耐性機構：結核菌と比較して」に関する研究 (松本 智成)

本研究では、難治性薬剤耐性菌の代表の一つである非結核性抗酸菌症、特に *Mycobacterium avium intracellulare complex* (MAC)の治療法の開発を目的とし、現在治療可能な薬剤感受性 *Mycobacterium tuberculosis complex* (TB)とMACとの間で、TB治療のkey drugとなるRifampicin (RFP)の薬剤感受性の比較に関する研究を行い、RFPにおいてTBと薬剤感受性判定濃度が異なるMACも同じ抗酸菌であるTBと同じMIC感受性判定域にて判断すべきであるとの成果を得た。その結果、米国胸部疾患学会(ATS)ガイドライン(2007)では、「肺MAC症に対して *Mycobacterium avium* と *Mycobacterium intracellulare* は、治療に影響がないので区別する必要がなく、クラリスロマイシンの感受性試験以外は測定しない。」と記載されているが、MACのMinimum Inhibitory Concentration (M.I.C.)における薬剤感受性と耐性域の設定がTBとかけ離れており、TBで明らかなRFP耐性域にあるMIC値のMACがRFP感受性と判定されるので薬剤感受性試験結果と実際の臨床効果とかけはなれているのであって、同じ抗酸菌であるTBとほぼ同じ薬剤感受性と耐性域に設定するとほぼ臨床結果と矛盾しなくなるのでMICに基づく薬剤感受性試験はすべきという結論になった。MACの現在のMICに基づく感受性、耐性判定法は、TBのMICと比較すると現実と即していない事について明らかとする事ができ、今後のMACの薬剤耐性の判断基準を見直す事によりMACの治療に貢献命名した事が期待される。

y. ペニシリン低感受性B群連鎖球菌の解析ならびにESBL産生大腸菌における新しいホスホマイシン耐性遺伝子に関する研究 (荒川宜親)

ペニシリンに低感受性を獲得したB群連鎖球菌(PRGBS)が、人において感染症を発症させる事が可能か否かや持続的な感染症を引き起こす能力を保持しているか否かを確認するため、検討を行った。その結果、褥瘡からPRGBSが長期間持続的に分離される事実を確認し、欧文学術雑誌に報告した。また、PRGBSを一般の細菌検査質で簡便にスクリーニングすることが可能となるように、セフチブテンなど3種類の薬剤感受性試験用ディスクを用いた検査法を構築し、欧文学術雑誌に報告した。一方、欧米ではESBL産生菌による感染症の治療に、ホスホマイシンの使用が推奨されつつあるため、国内で分離されたCTX-M型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌192株を

用いてホスホマイシンに対する感受性状況の調査を実施するとともに、新型のホスホマイシン耐性遺伝子の解析を行ない、新たに *fosA3* と *fosC2* と命名した新型遺伝子を2つ発見した。

D. 考 察

1. JANIS 事業の向上のための研究の強化

MRSA や VRE については、既に海外の医療施設に広く定着し、医療にとって現実的な障害となっている。国内では、MRSA については海外と同じような状況にあるが、VRE については、国内では未だ稀な状況となっており、散発的にアウトブレイクが報告されるような状況である。しかし、多剤耐性を獲得した緑膿菌が、平均的な検出頻度は未だ低い(2~3%)ものの、広く国内の医療施設に広がり、治療に難渋する事例も散見される。さらに、新たに、メタロ-β-ラクタマーゼ以外のカルバペネム分解酵素、プラスミド媒介性のアミノ配糖体耐性やフルオロキノロン耐性に関与する多数の新しい耐性遺伝子が出現し、薬剤耐性菌をめぐる状況は非常に混沌とした状態に陥っている。このような事態の中で、医療機関における薬剤耐性菌の監視と対策は、それらによる感染症の発生を防ぐためにも非常に重要な案件となっており、平成19年に医療法が改正され、医療機関の管理者に薬剤耐性菌の監視と蔓延の防止のための方策、実効ある院内感染対策の実施などが義務付けられた。このような中で、個々の医療機関が自施設で臨床分離された細菌の薬剤耐性の獲得状況および、MRSA など主要な薬剤耐性菌による感染症の発生状況について把握し、他施設や全国的な状況と比較して、客観的に対策を講じることを可能とするため、厚労省としてH12年度から開始した「院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業」の役割はますます重要な物となっている。そこで、JANIS 事業の安定的な運営や改善のためには、引き続き、専門的かつ学術的な観点から、研究班として支援を継続する必要がある。

JANIS 事業には、現在800以上の医療機関が参加しており、この分野としては、国内最大規模のサーベイランスに発展している。しかし、その信頼性を高めるためには、各参加医療機関から提出されるデータの精度の向上が必要であり、例えば、バンコマイシンに耐性と判定された MRSA や肺炎球菌を報告している医療機関、さらに全国平均と比べて、著しく差が見られるデータを提出している医療機関については、JANIS 事務局として問い合わせや確認を行ない、また実際に訪問して確認するなどの必要があるため、JANIS 事務局の機能の更なる強化とともに、研究班としても「研究」として訪問調査などを実施することを検討すべきである。

検査部門サーベイランスについては、平成19年の JANIS の改善の際に、検査部で検査した全ての検体についての検査結果を報告の対象とすることになっ

た。それにより、個々の医療機関における薬剤耐性菌のみならず一般的な病原細菌の検出状況などを地域的、経時的に把握することが可能なデータが蓄積されつつある。そこで、この膨大なデータベースを活用することで、院内感染対策のみならず、現在、集計の対象となっていないサルモネラやカンピロバクターなどの食中毒菌の検出状況を地域的、経年的に把握することが可能になっている。また、このデータベースを活用することで、感染症法の報告対象外の細菌の検出状況やその動向を把握することも可能となり、感染症対策への活用が期待される。

検査部門データベースは、前述したように、検査部で検査した全ての検体についての検査結果を蓄積しており、それは参加医療機関毎に、膨大なデータベースが個別に構築されたことを意味している。そこで、個々の医療機関がこのデータベースを活用しやすい解析ツールを提供することで、より質の高い細やかなサーベイランスを個々の施設で実施できる環境が整いつつあり、解析支援ツール一つとして研究班で開発中の「アンチバイオグラムの自動分類と二次元キャリアマップ」(2DCM)のwebアプリケーション化は、JANIS 事業へ参加施設している施設に対し、大きなメリットを提供すると期待される。

2. 新型薬剤耐性菌に関する研究の推進

1980年代から大きな問題となったグラム陽性の多剤耐性菌である MRSA や VRE のみならず、多剤耐性を獲得した緑膿菌やアシネトバクターなどのグラム陰性菌の多剤耐性菌が、2000年以降相次いで出現し、一部の医療機関では、アウトブレイクを引き起こし、死亡者も出るなど、医療現場で国内外を問わず深刻な問題となっている。さらに、最近では、IMP-1 や VIM-2 などのメタロ-β-ラクタマーゼ以外の OXA-23 や KPC-2 などのカルバペネマーゼ産生株、Qnr ペプチド、AAC(6')-Ib-cr、QepA などのプラスミド媒介性のフルオロキノロン耐性を獲得した病原菌、RmtB や ArmA などのプラスミド媒介性のアミノ配当体超高度耐性遺伝子を獲得したグラム陰性桿菌など多種多様な新型の多剤耐性菌などの出現と蔓延が大きな問題となっている。また、特効薬であるマクロライドに耐性を獲得したマイコプラズマや、これまでペニシリン耐性株はいないと認識されていた B 群連鎖球菌(GBS)においてもペニシリン結合蛋白(PBP)に変異を獲得したペニシリン低感受性株(PRGBS)が出現するなどにも新たに出現したり広がりつつあり、薬剤耐性菌をめぐる問題は、ますます複雑な様相を呈しつつある。しかし、薬剤耐性菌、特に新型薬剤耐性菌に関する基礎研究を担う研究者数は年々減少傾向にあり、前述したように、複雑な状態に陥っている薬剤耐性菌の研究に十分な対応ができない状況にあり、公衆衛生上も大きな問題となっている。そこで、将来を担う若手の研究者の育成のためにも、感染症の研究の中で薬剤耐性の問題を重

点課題に位置づけて研究費の大幅な増額などを実施することが極めて重要である。

病原体の研究では、インフルエンザや麻疹、C型肝炎、ウエストナイルなどなど個別の疾患や病原体ごとに、それぞれの研究班が組織されて研究が推進されている。しかし、薬剤耐性菌については、様々な種類があり耐性機構も多様であるにもかかわらず、「薬剤耐性菌」とひとまとめに扱われ、研究費の面でも極めて不十分な状況にあり、十分な研究体制を組むことが困難な状況にある。前のパラグラフで指摘したように、様々な新型の薬剤耐性菌が出現する中で、それに関する研究を担う研究者人口も減少傾向にある。また、薬剤耐性の問題は、病原細菌のみならず、カンジダなどの病原真菌、マラリアなどの原虫、さらに、それらを媒介する蚊などの衛生昆虫にまで及んでおり、タミフル耐性インフルエンザウイルスの出現と同様に公衆衛生上も看過できない危機的な状況であることが、行政的にも認識されるべきであり、国の政策として、薬剤耐性病原体とそれらを媒介する昆虫なども含めた総合的な薬剤耐性問題に対応する研究体制の構築が不可欠な状況となっている。

E. 結 論

研究班として学術的観点から、様々な支援を行ない院内感染対策サーベイランス事業の安定的運用と改善のため、貢献する事ができたが、引き続きの支援の継続が不可欠である。また、国内の医療機関において様々な新型薬剤耐性菌が出現しており、それらの監視の継続と、それらが獲得した新規の薬剤耐性メカニズムを解析する事を通じて検査法などの開発を目指す研究の継続が不可欠である。

F. 健康危険情報

近年、IMP-1 や VIM-2 などのメタロ-β-ラクタマーゼに加え、OXA-23 や KPC-2 などのカルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性産生株、Qnr ペプチド、AAC(6')-Ib-cr、QepA などのプラスミド媒介性のフルオロキノロン耐性を獲得した病原菌、RmtB や ArmA などのプラスミド媒介性のアミノ配当体超高度耐性遺伝子を獲得した緑膿菌やセラチアなどのグラム陰性桿菌、さらに、特効薬であるマクロライドに耐性を獲得したマイコプラズマなど多種多様な新型の多剤耐性菌などが相次いで出現し病院内のみならず市中でも蔓延しつつあり、公衆衛生上も看過

できない状況に陥りつつある。

G. 研究発表（研究代表者の関連分のみ）

（分担研究者の分は各々の分担報告書に記載）

1. 論文発表

1. Nagano N, Kimura K, Nagano Y, Yakumaru H, Arakawa Y. Molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility recurrently isolated from a sacral decubitus ulcer. J Antimicrob Chemother. 2009 Dec;64(6):1326-8.
2. Kimura K, Wachino J, Kurokawa H, Suzuki S, Yamane K, Shibata N, Arakawa Y. Practical disk diffusion test for detecting group B streptococcus with reduced penicillin susceptibility. J Clin Microbiol. 2009 Dec;47(12):4154-7.
3. Ohkura T, Yamada K, Okamoto A, Baba H, Ike Y, Arakawa Y, Hasegawa T, Ohta M. Nationwide epidemiological study revealed the dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying a specific set of virulence-associated genes in Japanese hospitals. J Med Microbiol. 2009 Oct;58(Pt 10):1329-36.
4. Yamaguchi Y, Sato G, Yamagata Y, Doi Y, Wachino J, Arakawa Y, Matsuda K, Kurosaki H. Structure of AmpC beta-lactamase (AmpCD) from an *Escherichia coli* clinical isolate with a tripeptide deletion (Gly286-Ser287-Asp288) in the H10 helix. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 2009 Jun 1;65(Pt 6):540-3.
5. Park YJ, Yu JK, Kim SI, Lee K, Arakawa Y. Accumulation of plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes, *qepA* and *qnrS1*, in *Enterobacter aerogenes* co-producing RmtB and class A β-lactamase LAP-1. Ann Clin Lab Sci. 2009 Winter;39(1):55-9.
6. Piao Z, Shibayama K, Mori S, Wachino J, Arakawa Y. A novel insertion sequence, IS1642, of *Mycobacterium avium*, which forms long direct repeats of variable length. FEMS Microbiol Lett. 2009 Feb;291(2):216-21.

2. 学会発表

多数のため省略

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし

Ⅱ. 分担研究報告書

頁数の関係で図、表、資料について一部縮小しました。

国立大学附属病院感染対策協議会感染サーベイランスのシステム化と
JANIS システムとの連携に関する研究

研究分担者 一山 智（京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学講座）

研究要旨

本研究では、耐性菌による医療関連感染の制御を目的とし、医療関連感染症のサーベイランスに関する研究を行い、質の高い疫学情報の収集のための恒常的なシステム化の妥当性、実現可能性を確認でき、次の段階としての調査企画の完成という成果を得た。その結果、院内感染対策の標準化の方向性について明らかとする事ができ、その質の向上に貢献する事が期待される。

研究協力者

高倉 俊二（京都大学・臨床病態検査学講座）
長尾 美紀（京都大学・臨床病態検査学講座）

A. 研究目的

医療関連感染サーベイランスを実施し、システムの評価をすると共に、医療関連感染の疫学情報を集積する医療関連感染症に対する診療や予防策を考える上で必要な疫学的データを集積し解析する

B. 研究方法

国立大学附属病院感染対策協議会にて、多施設共同医療関連感染サーベイランスを実施する。このときに統一プロトコル、電子媒体の利用について妥当性を確認する。

医療関連感染症の発生率、臨床情報、診療レベルに関する調査を企画する。

倫理面への配慮

本研究は個人情報の収集はなく、倫理面への配慮は不要である。ただし、疫学研究倫理指針に基づいて研究計画を立てる。

C. 研究結果

国立大学附属病院感染対策協議会において同協議会サーベイランス作業部会の主導のもと、平成 18～20 年に人工呼吸器関連肺炎サーベイランスを実施し、21 年度はカテーテル関連尿路感染、血管カテーテル関連血流感染、人工呼吸器関連肺炎のサーベイランスを継続するとともに、新たに手術部位感染のサーベイランスに着手した。

これらを通じて感染対策チームが主体となって行う多施設共同医療関連感染サーベイランスにおける、統一プロトコル、電子媒体を用いた報告、実施の妥当性を確認できた。

(1) 国立大学病院における各医療関連感染症の発

生率の平均値、中央値、主要な起因微生物の分布の解析、(2) 国内の病院における血液培養実施状況の調査、について調査票のフォーマットを含むプロトコルの完成、パイロットスタディを含めた展開の検討を行い、研究計画書を完成させた（現在倫理審査中）。

D. 考察

国立大学附属病院における医療関連感染サーベイランスの継続の実施の妥当性と可能性を確認できた。今年度研究計画書が完成し、国内における医療関連感染症への発生率・微生物因子・臨床因子の調査、および、各病院の診療レベルに関する調査の実施によって医療関連感染症の疫学についての詳細がさらに明らかになるものと推測された。

E. 結論

更なる付加情報により質を向上させる余地があるものの、国立大学附属病院感染対策協議会による多施設共同医療関連感染サーベイランスを恒常的なシステムとすることは妥当かつ実現可能である。

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

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

全入院患者部門サーベイランスの改善に関する研究

研究分担者 河野 文夫（独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター 副院長）

研究要旨

本研究では、感染症の動向や施設間格差等を検討する目的で、サーベイランスによるデータの集積を行っている。感染症の原因となった薬剤耐性菌の報告状況を昨年度のデータと比較することにより、各施設の感染状況の比較検討を行った。その結果、特定の施設において感染症報告の増加が認められた。これらの施設の感染動向に注意するとともにサーベイの継続を行うことは、参画している施設の感染制御の向上に貢献することが期待される。

研究協力者

平木洋一 熊本医療センター 副薬剤科長

菌別報告割合は例年と変化は認められなかった。また、9月にVREの報告が1症例されたが、type Van-Cの可能性が高いとの報告を受けている。

年齢別感染状況を図1に示す。MRSA感染症は10歳未満～90歳以上まで蔓延しており、特に50歳代以上になると急激に感染報告数の上昇が認められた。

A. 研究目的

国立病院機構 55施設における薬剤耐性菌による感染症について、感染症の動向や施設間格差等を検討する目的で、サーベイランスによるデータの集積を行っている。集積されたデータを基に、各施設間の感染率や罹患率の比較検討を行ってきたが、明確な有意差は認められなかった。今回は、各施設の感染症の原因となった薬剤耐性菌の報告状況を、昨年度のデータと比較することにより感染状況の比較検討を行った。

B. 研究方法

サーベイランスを継続し、収集したデータを基に、前年度と同じ報告数を1としたヒストグラムを作成し、感染症の原因となった薬剤耐性菌の報告状況の検討を行った。

倫理面への配慮

情報漏洩の防止に十分注意し、本研究を遂行しており、報告される感染症の報告には、患者の身元を特定できる情報は含まれておらず、個人情報の漏洩等は問題ないと思われる。

C. 研究結果

本年度の薬剤耐性菌サーベイランスの報告推移

（9月現在）を表1に示す。報告された92.3%がMRSAであり、次いでPRSPが5.6%であった。

表1 薬剤耐性菌サーベイランス報告数推移

菌名	4月	5月	6月	7月	8月	9月
MRSA	227	247	226	240	204	202
PRSP	13	26	16	15	3	9
MDRP	2	1	5	7	8	4
βlactamase産生G(-)桿菌		3				
VRE						1

H20年とH21年の総報告件数(4月～9月)

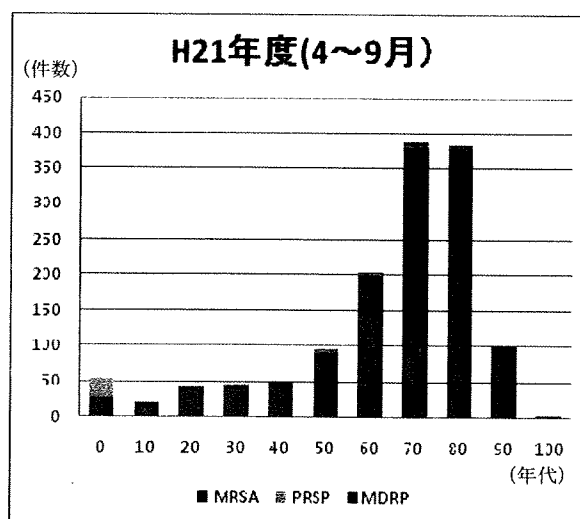


図1 年代別感染報告状況（H20年,H21）

また、PRSPにおいては、10歳未満の報告がほとんどであった。年齢別感染状況を昨年度と比較すると昨年同様の感染状況であるが、全体的な感染報告数が有意に低下していた。

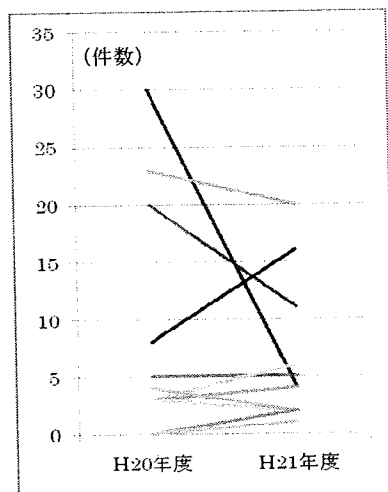


図2 PRSP 感染報告数の年度比較

D. 考察

MRSA 感染症は、昨年度に比較して報告数が低下している(表1)。また、前年度と同じ報告数を1としたヒストグラムを作成した結果(図3)、感染報告数は1付近に集中している。しかしながら、約10の施設において増加傾向が認められた。これらの内、7施設は減少傾向が認められるが、3施設は増加傾向にあると思われた。これら増加

MRSA 報告数の昨年度との比較

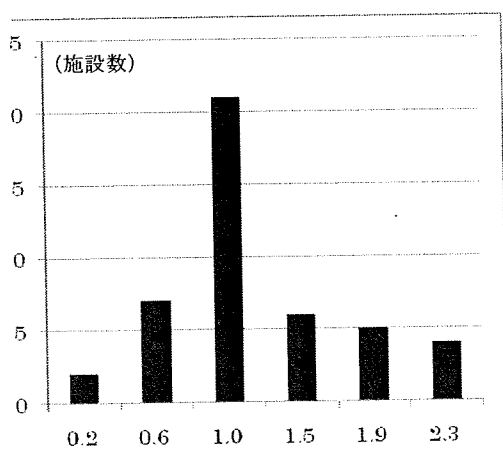


図3 MRSA 感染報告数の年度比

傾向が認められた3施設の罹患率は10.2~12.1%で、継続入院患者数が156~247、新規入院患者数が138~448名であり、罹患率・入院患者数はサーベイランスの参加施設において中規模の施設であった。

E. 結論

今後、この施設の感染報告数に注意しつつ、また、各協力施設へのより一層の協力をお願いし、サーベイランスによる情報を集積検討することで、施設間の感染状況に差が認められるかの検討を行っていきたい。

F. 健康危機情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図表は白黒、文字のポイントは10以上