

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

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)

分担研究者 土手健太郎 愛媛大学医学部附属病院  
集中治療部 部長（准教授）

**研究要旨**

従来の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。

**研究協力者**

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

山根一和 国立感染症研究所細菌第二部  
主任研究官

## A. 研究目的

厚生労働省院内感染対策サーベイランス ICU 事業部門に参加した施設の中から研究班を組織し、その研究班施設から提供されたデータに基づいて算出された院内感染関連指標を検討することによって、サーベイランス事業における施設間の院内感染発生率の差異を認めた。その要因を検討するため、参加施設にアンケート調査とサイトビジット調査を行いデータの精度管理の向上をめざすことを目的とした。

## B. 研究方法

((1)) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス ICU 事業部門に参加した研究班施設から提供されたデータに基づいて、施設間の院内感染発生率の差異や年次推移に関して検討を行った。

((2)) 今回の事業参加施設 180 施設に感染症診断についてのアンケートを送付し感染率の施設間格差の原因を探った。次にアンケート内容を掲げる。

1、ICU のタイプは以下のどちらですか？

- (1)救命救急 ICU (救命救急センター内の ICU)
- (2)それ以外の ICU

2、ICU のタイプは以下のどちらに近いですか？

- (1)患者の管理 (指示や治療方針の決定など) は主に ICU 専従の医師が行っている (Closed ICU)
- (2)患者の管理は主に各科の主治医が行って

いる (Open ICU)

3、JANIS 提出用データにおいて感染症の判断や集計は主に誰が行っていますか？

- (1)ICU の特定のスタッフ (ICU の専従医師、ICU の感染対策担当の看護師など) が行う。
- (2)感染対策チームの医師や看護師 (ICD や ICN など) が行う。
- (3)患者の主治医の判断をそのまま集計する。
- (4)その他

4、肺炎の診断について

①胸部 X 線写真における心不全等との鑑別

- (1) 臨床経過や診療内容を参考として判断
- (2) 臨床経過や診療内容は考慮せず、判断者が独自に判断
- (3) その他

②保菌やコンタミネーションとの鑑別

- (1)検出された菌量
- (2)グラム染色の結果
- (3)臨床経過から
- (4)菌が検出された場合はすべて

((3)) より精度の高いサーベイランスを実施するために、昨年度よりサイトビジット (訪問調査) を開始したが、2 年間で数カ所の大学病院 ICU を訪問調査した。サイトビジットで調査した内容を掲げる。

- (1) ICU の機能  
(術後患者が主、救急患者が主)
- (2) ICU の環境 (病床数、個室数)、
- (3) ベッド回りの環境  
(大部屋のベッド間隔、処置台、手洗い設備、廃棄容器など)、

- (4) 各種院内感染症対策、
  - (5) 感染制御部との連携
  - (6) 汚物処理室
  - (7) 独特な感染対策
- などである。

#### (倫理面への配慮)

本研究では患者情報の一部が院外へ出ることになるため、個人情報の保護の観点から、氏名や生年月日が目隠しされ、ID 番号も加工された形でデータが提出されるシステムを使用してデータ収集を行っている。そのため、第三者が提出データから患者を特定することはできない。

また、データの解析にあたっては、個人および個別の医療施設に関する情報が特定されることのないよう、すべて匿名化された形で作業を行った。各施設のデータの使用に際しては、各施設の施設長に対して研究目的を明らかにして依頼し、書面で同意を得た。

#### C. 研究結果

##### ((1)) 2002 から 2006 年の結果

2002 (平成 14) 年 7 月から 2006 (平成 18) 年 12 月までの 4 年 6 か月間に、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 ICU 部門に参加し、2 年 6 か月以上継続してデータを提出した施設のうち、なおかつ本研究へのデータ提供の同意が得られた施設は 22 施設であった。これらの施設の延べ約 45000 例が解析対象となった。しかし、2006 年の参加施設は 9 施設、患者数は約 5000 人とともに低下しており、追加施設の募集も含めなんらかの対策が必要と考えられた。

また対象症例のうち人工呼吸器または中心

静脈カテーテル、尿路カテーテルのいずれかのデバイスが装着された症例は約 8 割であった。

ICU において獲得した院内感染の発生率 (退室患者数に対する院内感染獲得患者数の割合) は、解析対象施設全体で 2002 年から多少の増減はあるものの 5% 台であったが、2005 年に入ってやや低下傾向を示したのち、2006 年になり 7.5% と上昇していた。

##### ((2)) アンケートの結果

アンケート結果は以下のとおりである。

##### 1、ICU のタイプは以下のどちらですか？

- 救急患者がおもに入室： 9 施設 (10%)
- 術後患者や院内の重症患者が主に入室：  
33 施設 (38%)
- 両方の患者がほぼ半数づつ入室：  
44 施設 (51%)

##### 2、ICU のタイプは以下のどちらに近いですか？

- 患者の管理は主に ICU 専従の医師：  
22 施設 (26%)
- 患者の管理は主に各科の主治医：  
64 施設 (74%)

##### 3、JANIS 提出用データにおいて感染症の判断や集計は主に誰が行っていますか？

- ICU のスタッフ 医師：35 施設 (42%)
- ICU のスタッフ 看護師：19 施設 (23%)
- 感染対策チーム：19 施設 (23%)
- 主治医：7 施設 (9%)

#### 4、肺炎の診断について

①胸部X線写真における心不全等との鑑別  
臨床経過や診療内容を参考として判断

71施設 (88%)

臨床経過や診療内容は考慮せず、判断者が独自に判断

3施設 (4%)

その他

9施設 (11%)

②、保菌やコンタミネーションとの鑑別

検出された菌量

10施設 (12%)

グラム染色の結果

14施設 (17%)

臨床経過から

50施設 (62%)

菌が検出された場合はすべて

2施設 (3%)

#### ((3)) サイトビジットの結果

この2年間で4大学病院ICUのサイトビジットを行ったが、その結果は次の通りである。

##### (1) ICUの機能

術後患者が主： 4施設

救急患者が主： 0施設

##### (2) ICUの環境

病床数： 8～20床

個室数： 2～8室

##### (3) ベッド回りの環境

大部屋のベッド間隔： 2.3～3.8m

ベッド足元の通路： 2.0～3.6m

処置台： すべての施設で個別の処置台がベッド周りにある

廃棄容器： 1施設を除いて個別の廃棄容器がベッド周りにある

手洗い設備： 個別の設置は無い

##### (4) 各種院内感染症対策

人工呼吸器関連肺炎対策：

人工呼吸器関連肺炎対策に関してはすべての施設がガイドラインに応じた対策を着実に実行しており、一部の施設では特に工夫している施設もあった。

カテーテル関連血流感染対策：

カテーテル関連血流感染対策に関してはかなり問題があると考えられた。特に、中心静脈や末梢静脈からの点滴する薬液の薬液混合に関して問題がある。即ち、全ての施設でICU内で薬液混合を行っているものの、薬剤師が混合を行っているのは1施設、ICUのクリーンベンチ内で薬剤混合を行っているのが1施設で、残りの2施設は、患者受け持ちの看護師が業務の間に薬液混合を行っていた。

カテーテル関連尿路感染対策：

カテーテル関連尿路感染対策に関しては、全ての施設がガイドラインに応じた対策を着実に実行しており、問題は無かった。

##### (5) 感染制御部との連携

感染制御部との連携に関しては、ICN又はICDがほぼ毎日ラウンドしてくれる施設からほとんど交渉の無い施設までいろいろであった。このことが、施設間の院内感染発生率の差異に関係しているかはまだ不明である。

##### (6) 汚物処理室

すべての施設で汚物処理室は整理整頓されており、清浄に保たれていた。ただし、十分な広さを持ちICUのベッド周りからも近い施設は1施設のみであった。残りの施設は狭い汚物処理室であったり、遠くに配置されていたりしていた。

##### (7) 独特な感染対策

感染対策に有益と考えられる独特な方法も見受けられた。以下にそれぞれを示す。

- ① ICU入室時に医師は白衣を脱ぐ
- ② 患者受け持ち看護婦の腰ポケットに手洗い用のアルコール製剤を常備する。(いつでもどこでもアルコール消毒できる)
- ③ 気管チューブのカフ上部吸引を24時間継続して行う。
- ④ ICU内のクリーンベンチで薬剤混合を行う。

#### D. 考察

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 ICU部門に参加した研究班施設における院内感染の発生率は5%台で推移しているが、2005年にはやや低下傾向を示していたが2006年には7.5%に上昇した。これは、2006年度の参加施設が9施設、患者数は約5000人とともに低下していることと考え合わせると、感染率の低い中途半端な施設が脱落し、一生懸命サーベイランスを行なっている施設のみが残ったため、高くなったものと考えられる。

現在までの最も大きな懸案は重症度や患者ソースでは説明できない感染率の施設間格差である。即ち、発生率が高い施設はその状態が続いており、また、発生率が極端に低かったり、年によっては院内感染の発生がないとする施設も存在しており、提出データの精度にバラツキがある可能性がある。

この施設間格差の原因を探るためにアンケートを行なったところ、いくつかの結果が

得られた。一般にICUと括られる病棟も、救急患者がおもに入室するもの、術後患者や院内の重症患者が主に入室するもの、両方の患者がほぼ半数ずつ入室するもの3者があり、患者管理も主治医中心のもの、ICU専従の医師中心の者など様々であった。また最も重要な感染症の診断を下すのも、ICUの医師、ICUの看護師、感染対策チーム、主治医などさまざまであった。また、感染症の判断基準は院内感染対策サーベイランス事業において明示されているが、実際の解釈は各施設によって異なる可能性があった。例えば肺炎と心不全肺水腫との鑑別に関しては、ほとんどの施設が臨床経過や診療内容を参考として判断するとは同じであったが、起炎菌と保菌、検体採取時のコンタミネーションの鑑別などにおいては種々の判断がなされていた。これは、感染率の施設間格差の要因となり得ると考えられ、判定者(ICUのスタッフ、感染対策チーム(ICT)のスタッフ、主治医)の違いにも影響される可能性がある。したがって、より精度の高いサーベイランスを実施するためには、感染症の診断に複数科の医師と多職種の人々の関与が必要と思われる。また、個々の施設におけるデータの入力・管理方法についてもさらに検討する必要があると考えられる。

サイトビジットも施設間格差の原因を探るために始めた。サイトビジットで調査した内容は、ICUの機能、ICUの環境(病床数、個室数)、ベッド回りの環境(大部屋のベッド間隔、処置台、手洗い設備、廃棄容器など)、各種院内感染症対策、感染制御部との連携、汚物処理室などである。

今年度はまだ数カ所のICUを訪問調査したのみであるが、各施設とも院内感染対策に対し、いろいろ苦慮したり工夫したりしていた。今回の4施設は全てJANIS参加の大学付属病院であったため、ベッドの間隔、足元通路ともに十分確保されていた。また、すべての施設で汚物処理室は整理整頓されており、清浄に保たれており、感染症発症の施設間格差の原因は簡単にはつきとめられないと考えられた。

一方、中心静脈や末梢静脈からの点滴する薬液の薬液混合に関して問題があると考えられた。即ち、ICUと同様の易感染患者を扱う血液内科の病棟では、病棟か薬剤部のクリーンベンチ内での薬液混合や、薬剤師または専任の看護師による薬液混合が常識とありつつある。これに対し今回の調査では、薬剤師が混合を行っているのは1施設、ICUのクリーンベンチ内で薬液混合を行っているのが1施設で、残りの2施設は、患者受け持ちの看護師が業務の間に薬液混合を行っているという問題のある状況であった。現在、日本のICUでは、大部分の施設がICU内で薬液混合を行っていると考えられるが何らかの薬液混合のガイドラインが必要と考えられた。

感染制御部との連携に関しては、施設でいろいろであったが、施設間の院内感染発生率の差異に関係しているかは不明である。

以上の検討を行ううちに、一般の施設の実態も調査する必要があると考え、数箇所のJANIS不参加の一般病院のICUで同様の調査を行った。その結果、大部屋のベッド間隔：1.8～2.2m、ベッド足元の通路：1.5～2.8m、

ベッドサイドの廃棄容器の無、極めて狭く不十分な状況になっており、汚物処理室は整理整頓されず、清浄に保たれていなかった。このことから、ICUのベッド回りの環境、大部屋のベッド間隔とベッド足元の通路の広さ、ベッドサイドの廃棄容器の有無、汚物処理室の清浄具合は、感染症発症率や施設間格差の要因になる可能性があると考えられた。また、JANIS参加施設の施設間格差も問題であるが、JANISに不参加で院内感染に関して興味を持つ余裕のない施設における感染症発症率は全く不明で、この問題も大きいと考えられた。

今後、サイトビジットの施設数を増やし、種々のタイプのICUを調査し、感染症発症の施設間格差の是正に努めるとともに、現在はJANISに不参加で院内感染に関して興味を持つ余裕のない施設のICUにもサイトビジットを行い、院内感染防止の立場から、現在のICUの設置基準（何と、この設置基準は30年も前に作られたものがほとんど同じ内容で現在も運用されている！！）の改正の提言を行いたい。

## E. 結論

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業ICU部門に参加した施設においては、施設による院内感染発生率のバラツキがある。この院内感染発生率の施設間格差は実際の発生率の差異と提出データの精度のバラツキが混在している。提出データの精度のバラツキを縮小するために、アンケート調査とサイトビジット調査を行い、いくつかの施設間格

差の要因を見出せた。

## **F. 健康危機情報**

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 ICU 部門に参加した施設においては、全体として院内感染の発生率に増加傾向はみられていないが、施設間格差が認められる。今後、自施設の院内感染の発生率を他施設と比較する時にはこのことを考慮する必要がある。この施設間格差の要因を見出すために、アンケート調査とサイトビジット調査を行い、いくつかの結果を得た。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

なし

### **2. 学会発表**

なし

## **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

## 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

研究分担者 長沢 光章（東北大学病院 診療技術部）

### 研究要旨

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、確認試験対象菌株数について検討を行った。

### 研究協力者

犬塚 和久（安城更生病院）

郡 美夫（千葉市立海浜病院）

佐藤 智明（静岡県立静岡がんセンター）

### A. 研究目的

近年、薬剤耐性菌による病院感染が散見されるようになり問題となっている。病院感染の拡散防止のためには微生物検査の正確かつ迅速な報告が不可欠であり、薬剤耐性菌の確実な検出は微生物検査室の重要な役割となっている。併せて、微生物検査室からの疫学情報も病院感染対策において重要な情報となる。

今回は、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調査、多剤耐性緑膿菌（MDRP）の解析と今後問題となる可能性の高いカルバペネマーゼ産生性腸内細菌（KPC型カルバペネマーゼ）の確認試験対象菌株についての解析などを行った。

### B. 研究材料および方法

#### 1. 薬剤耐性率の経年的推移の把握および成績変動因子の解析

使用承諾の得られた施設のJANIS検査部門データを集計・解析し、主要検出菌31菌種の薬剤耐性率集計（全検体、尿、喀痰：平成9年～集計継続中）、感受性成績の変動因子を解明する。

① 多剤耐性緑膿菌の検出状況について集計（平成16年～集計継続中）する。MDRPの検出状況に加え、予備軍（2薬剤が耐性の菌株等）の集計、施設別集計など詳細な解析を行う。

② *S. aureus* のVCMのMIC値の推移について検討する。

③ 機種、地域等の集計単位による耐性率の差を明らかにする。

#### 2. 化膿性髄膜炎起因菌主要6菌種の収集

約40施設から収集された菌株を、同一方法にてMIC値を測定し、薬剤耐性率の推移を把握する。また、肺炎球菌の血清型別を測定し、7価および13価ワクチンのカバー率についても検討する。

#### 3. 薬剤耐性菌株の収集

同一患者1検体のみとして収集した菌株を、



耐性遺伝子検査により耐性菌判定の検証と型別を行う。

①AMK 又は GM 耐性のグラム陰性桿菌 (*S. maltophilia* 除く) を収集し、長沢・荒川らが開発した LAMP 法でメチラーゼ産生を検出した。

メチラーゼの測定は、*rmtA*、*rmtB* および *armA* の各遺伝子の特異配列に対し、設計支援ソフト (Primer Explorer V4) を使用し LAMP プライマーを設計し、それぞれ 2 種類の outer primer (F3, B3), 2 種類の inner primer (FIP, BIP) および 2 種類の loop primer (LF, LB) を作成した。標的遺伝子は Open Reading Frame とし、それぞれ *rmtA* :442-652 (211bp), *rmtB* : 367-592(226bp), *armA*:304-562 (259bp) を増幅するように設計した。LAMP 法は、マニュアルに従って実施した。

② ESBL (疑い含む) 腸内細菌を収集し、KPC 型カルバペネマーゼ産生について Hodge テスト (CLSI 法) を実施し、有用性の確認を行う。

#### 4. 薬剤耐性菌検出法に関するアンケート調査

現在、JANIS に参加している施設において日常検査で何の薬剤耐性菌を目的として、どのような検査法で検出しているのか、また精度管理はどのような方法で行われているのかを調査し、JANIS データの裏付けを検証する。

#### 5. 多剤耐性緑膿菌の解析

施設長の承諾の得られた施設の平成 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を使用し、MDRP は *P. aeruginosa* のうち、IPM、AMK、CPFX の薬剤感受性成績が入力されている 236 施設 22,216 株 (同月、同一患者からの複数回検出は初回検出菌のみを対象とした)、MDRP の施設別集計では IPM、AMK、CPFX のいずれかの薬剤の感受性成績が入力されている 236 施設 26,775 株 (同月、同一患者からの複数回検出は初回検出菌のみを対象とした) を集計した。判定基準は、IPM:  $\geq 16$  (R)、AMK:  $\geq 32$  (I or R)、CPFX:  $\geq 4$  (R) を MDRP とした。

6. カルバペネマーゼ産生性腸内細菌 (KPC 型カルバペネマーゼ) の確認試験対象菌株の解析

KPC 型カルバペネマーゼは腸内細菌で IPM または MEPM と CAZ または CTX の薬剤感受性成績が入力されている 270 施設、149,771 株について集計を行った。判定基準は、IPM:  $\geq 2$  または MEPM:  $\geq 2$  でかつ、CAX または CTX が耐性 (R) の腸内細菌を確認試験対象株とした。

### C. 研究結果

#### 1. 薬剤耐性率の経年的推移の把握および成績変動因子の解析

今回は、使用承諾の得られた施設の JANIS 検査部門データを集計・解析するため、2 次利用申請を同研究班分担研究者 藤本修平先生らと合同で申請し、平成 22 年 2 月 9 日付けで厚生労働大臣の承認通知が発出された。今後、例年と同様な解析を行い、10 年間の推移についても検討を行うことにした。

#### 2. 化膿性髄膜炎起因菌主要 6 菌種の収集

昨年 の 協 力 施 設 約 40 施 設 の 病 院 長 宛 に 菌 株 の 分 与 を 依 頼 し た 。 な お 、 菌 株 の 分 与 と 同 時 に 基 礎 疾 患 、 脳 室 ・ 脳 槽 ・ 硬 膜 外 ド レ ー ン の 使 用 の 有 無 、 頭 蓋 内 圧 カ テ ー テ ル の 使 用 の 有 無 、 抗 菌 剤 の 前 投 薬 、 髄 液 中 細 胞 数 、 髄 液 蛋 白 量 、 髄 液 糖 量 、 CRP 、 白 血 球 数 、 塗 抹 結 果 、 抗 原 検 出 な ど の 情 報 も 収 集 し た 。

#### 3. 薬剤耐性菌株の収集と遺伝学的解析

##### 1) メチラーゼ

設計したプライマーセットはいずれも 1 時間以内に 100 コピーの遺伝子を検出し、高い検出度を持つことが示された。また、*rmtA* に対する LAMP 検出系 (*rmtA*-LAMP) はすべての *rmtA* 遺伝子保有株 (1 菌種 21 株) を検出し、*rmtB*、*rmtC*、*armA* 保有株を検出することはなかった。同様に、*rmtB*-LAMP、*armA*-LAMP はそれぞれ *rmtB* 保有株 (4 菌種 14 株)、*armA* 保有株 (8 菌種 30 株) を特異的に検出した。(表 1)

平成 20 年に収集した 33 施設の臨床分離株について検討した結果、腸内細菌科で *rmtB* 2 株/52 株中、*Acinetobacter* 属で *armA* 2 株/3 株中、緑膿菌で *rmtA* 3 株/77 株中がそれぞれ検出された。

(表 2)

2) その他

毎年参加していただいている約 40 施設の病院  
長宛に、菌株譲渡依頼を送付した。収集菌株は、

AMK 又は GM 耐性のグラム陰性桿菌 (*S. maltophilia* 除く)、*Acinetobacter* sp.、*Citrobacter* sp. および ESBL (疑い含む) 腸内細菌を依頼した。

表 1. 汎アミノ配糖体高度耐性菌に対する *rmtA*、*rmtB*、*armA*-LAMP の特異性

16S rRNA methylase	Strain	n	LAMP法 判定結果		
			<i>rmtA</i> -LAMP	<i>rmtB</i> -LAMP	<i>armA</i> -LAMP
<i>rmtA</i>	<i>P. aeruginosa</i>	21	21	—	—
<i>rmtB</i>	<i>C. freundii</i>	1	—	1	—
	<i>E. coli</i>	7	—	7	—
	<i>K. pneumoniae</i>	5	—	5	—
	<i>S. marcescens</i>	1	—	1	—
<i>armA</i>	<i>Acinetobacter</i> sp.	3	—	—	3
	<i>A. baumannii</i>	4	—	—	4
	<i>C. freundii</i>	1	—	—	1
	<i>E. aerogenes</i>	1	—	—	1
	<i>E. cloacae</i>	3	—	—	3
	<i>E. coli</i>	3	—	—	3
	<i>K. pneumoniae</i>	10	—	—	10
	<i>S. marcescens</i>	5	—	—	5
<i>rmtC</i>	<i>P. mirabilis</i>	3	—	—	—

表 2. メチラーゼの検出状況

対象 菌種	総株数	AMK又はGM耐性		16S rRNAメチラーゼ遺伝子 陽性				検出率 (%)	
		株数	%	<i>rmtA</i>	<i>rmtB</i>	<i>armA</i>	計	対総株数	対AG耐性株
<i>Enterobacteriaceae</i>	3,056	52	1.7	0	2	0	2	0.07	3.8
<i>E. coli</i>		41	—	—	—	—	0	—	—
<i>P. mirabilis</i>		4	—	—	—	—	0	—	—
<i>K. pneumoniae</i>		2	—	—	—	—	0	—	—
<i>E. cloacae</i>		2	—	—	1	—	1	—	—
<i>C. freundii</i>		1	—	—	1	—	1	—	—
<i>K. oxytoca</i>		1	—	—	—	—	0	—	—
<i>S. marcescens</i>		1	—	—	—	—	0	—	—
<i>Acinetobacter</i> sp.	57	3	5.3	0	0	2	2	3.51	66.6
<i>P. aeruginosa</i>	2,885	77	2.7	3	0	0	3	0.10	3.9
計	5,998	132	2.2	3	2	2	7	0.12	5.3

4. 薬剤耐性菌検出法に関するアンケート調査  
厚生労働省事業 JANIS 検査部門に参加を表明

している約 550 施設の病院長宛にアンケートを  
送付した。(表 3)

表 3. アンケート調査用紙 (回答用紙)

薬剤感受性検査精度管理および耐性菌検出に関するアンケート調査回答用紙	
回答者氏名;	所属 ;
	問合せ 電話;
	E-mail;
1. 基本調査項目	
貴病院の病床数	<input type="text"/> 床
平均外来患者数	<input type="text"/> 人/日
微生物検査室専従スタッフ数	<input type="text"/> 人/常勤・非常勤の区別無し
微生物検査土日出勤(365日対応)	<input type="checkbox"/> 有・無 <input type="checkbox"/> オンコールでなく常時出勤
2. 薬剤感受性検査について	
1) 薬剤感受性検査法	
貴施設で実施している主たる薬剤感受性検査法を表1から選んで記号で回答してください。	<input type="text"/> 表1から選択
	コメント:
2) 薬剤感受性検査装置名	
貴施設で用いている主たる薬剤感受性検査装置名を表2から選んで記号で回答してください。	<input type="text"/> 表2から選択
	コメント:
3) 内部精度管理について	
貴施設で実施している薬剤感受性検査の内部精度管理法を表3から選んで記号で回答してください。	<input type="text"/> 表3-1から選択
	コメント:
4) 外部精度管理について	
貴施設で参加している外部精度管理(コントロールサーベイ)を記号で回答してください。	<input type="text"/> 表3-2から選択
	コメント:
5) 精度管理実施上の問題点	
表3-3から該当する事項を回答してください。なお、その他の事項については下記にご記入ください。	<input type="text"/> 表3-3から選択(複数可)
3. 薬剤耐性菌について(記号選択式)	
1) 報告できる薬剤耐性菌	<input type="checkbox"/> 別紙表4に○×記入
2) 薬剤耐性菌別同定法	<input type="checkbox"/> 別紙表4に番号記入(表5参照)
3) 遺伝子検査法と目標遺伝子	<input type="checkbox"/> 別紙表4に具体的遺伝子名を記入
ありがとうございました。	

5. MDRP

1) 薬剤別耐性率

MDRP の判定に用いた薬剤の耐性率は  
IPM : 15.7%、CPFX : 16.4%、AMK (IorR の割合) : 7.4%であった。また、MDRP 判定基準のうち、2 薬剤が耐性基準を満たす菌株、いわゆ

る MDRP 予備軍の割合は IPM(R)、CPFX (R) が 4.4%、IPM(R)、AMK(IorR) : 0.7%、CPFX (R)、AMK(IorR) : 1.3%であり、いずれかの 2 薬剤が耐性を示す菌の割合は 22,216 株中、1364 株 (6.1%) であった。(図 1,2)

図1 判定薬剤の耐性菌株数

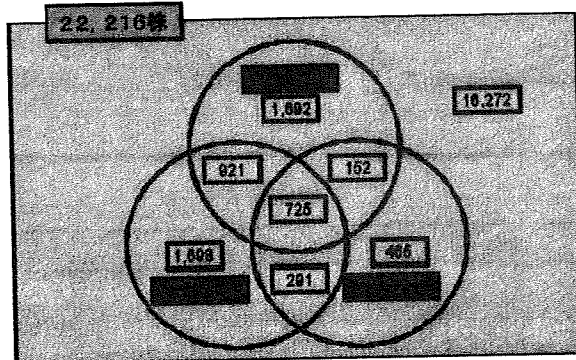
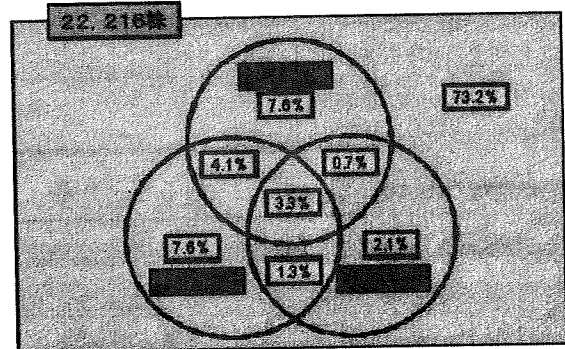


図2 判定薬剤の耐性率



2) MDRP 検出率

集計した 236 施設、22,216 株の *P. aeruginosa* のうち、MDRP は 725 株 (3.3%) であった。施設別にみると MDRP が分離されていた施設

は 125 施設 (53.0%) であった。全体の MDRP 率は 2.7%で、最も高い施設は *P. aeruginosa* 55.0%が MDRP であった。(表 4)

表 4. 施設別 MDRP 検出率

施設	対象菌株数	MDRP数	%
a	111	61	55.0
b	195	77	39.5
c	41	11	26.8
d	13	3	23.1
e	79	13	16.5
f	92	15	16.3
g	158	23	14.6
h	37	5	13.5
i	84	10	11.9
j	51	6	11.8
その他	25,914	501	1.9
合計	26,775	725	2.7

## 6. KPC型カルバペネマーゼ

### 1) 確認試験対象菌株数

確認試験対象菌株数は3,730株(2.5%)であり、月別にみると1.9%~3.3%と集計月間に多少のバラツキが見られた。(表5)

### 2) 菌種別確認試験対象菌株数

確認試験対象菌株と判定された3,730株の菌種別内訳は、*E. coli*が最も多く900株(24.1%)、次いで*P. mirabilis*:697株(18.7%)、*E. cloacae*:557株(14.9%)の順であった。米国で問題となっている*K. pneumoniae*は168株(4.5%)であり、日本でのKPC型カルバペネマーゼ産生菌が米国とは異なる菌種に多い結果であることが推

定される。(表6)

### 3) 施設別分離率

KPC型カルバペネマーゼ確認試験対象菌株は270施設中、230施設(85.2%)から検出されていた。最も検出率の高かった施設は腸内細菌553株中、118株(21.3%)が確認試験対象菌であり、次いで484株中、100株(20.7%)、291株中、60株(20.6%)であった。(表7)

### 4) KPC型カルバペネマーゼ産生の確認試験

確認試験としてCLSIでは改良Hodgeテストが推奨されている方法で行うことにした。操作手順、判定例をそれぞれ図3、図4に示した。

表5. 月別KPC型カルバペネマーゼ確認試験対象株数

集計年月	集計株数	確認試験対象株数	%
平成20年4月	21,850	549	2.5
平成20年5月	22,240	590	2.7
平成20年6月	25,863	851	3.3
平成20年7月	28,056	677	2.4
平成20年8月	26,277	499	1.9
平成20年9月	25,485	564	2.2
<b>合計</b>	<b>149,771</b>	<b>3,730</b>	<b>2.5</b>

表6. 菌種別KPC型カルバペネマーゼ確認試験対象株数

菌種	株数	%	累積%
<i>E. coli</i>	900	24.1	24.1
<i>P. mirabilis</i>	697	18.7	42.8
<i>E. cloacae</i>	557	14.9	57.7
<i>S. marcescens</i>	437	11.7	69.4
<i>M. morgani</i>	216	5.8	75.2
<i>E. aerogenes</i>	196	5.3	80.5
<i>K. pneumoniae</i>	168	4.5	85.0
<i>C. freundii</i>	140	3.8	88.7
<i>P. vulgaris</i>	105	2.8	91.6
<i>P. stuartii</i>	66	1.8	93.3
その他	248	6.6	100.0
<b>合計</b>	<b>3,730</b>	<b>2.5</b>	

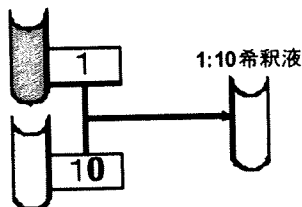
表 7. 施設別 KPC 型カルバペネマーゼ確認試験対象株数

施設	対象株数	要確認株数	%
a	553	118	21.3
b	484	100	20.7
c	291	60	20.6
d	1,192	245	20.6
e	282	52	18.4
f	180	33	18.3
g	392	67	17.1
h	54	9	16.7
i	512	80	15.6
j	232	35	15.1
その他	145,599	2,931	2.0
合計	149,771	3,730	2.5

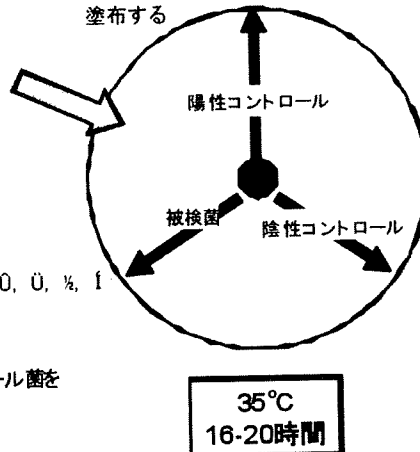
図3 改良Hodgeテスト

※ 菌液調製

*E. coli*  
ATCC25922  
(McF0.5)  
生理食塩水  
または  
ブロス



※ A中の希釈菌液を通常のディスク法と同様にMuller-Hinton (MH)培地へ塗布する

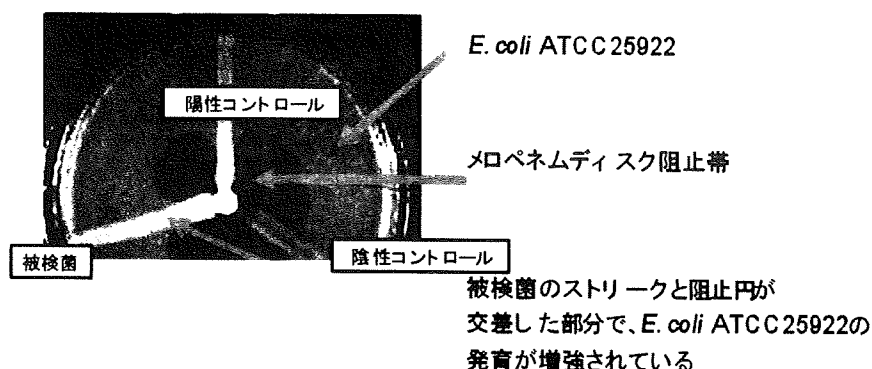


※ 0.6μmまたはエルタペネムディスクを置く

※ C" ' < aZ " , 0, ½, f- E- " Å" (E Y < 0, 0, ½, f  
コントロール株を3-5コロニー釣菌し、  
ディスクの端から外側へまっすぐ塗布する

※ D□□□□□□□□□□陽性/陰性コントロール菌を  
測定する

## 図4 改良Hodgeテスト - 判定-



QC株:

*K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 (陽性)

*K. pneumoniae* ATCC BAA-1706 (陰性)

Hodgeテスト 陽性

### D. 考察

薬剤耐性率の経年的推移について、平成9年度から調査を実施している。昨年度から、JANIS 検査部門データを集計・解析を行っているが、厚生労働大臣のデータ使用承認が必要なため今回の報告書は間に合わなかったが、早急にデータを集計解析を行い、研究班ホームページ

(<http://www.nih.go.jp/niid/bac2/janis/>) 等で報告を行いたい。

また、化膿性髄膜炎起因菌についても収集しており、分離菌種および薬剤感受性の年次推移について検討を行う予定である。特に、高齢者の髄膜炎においては *S. pneumoniae* が問題となることが予想され、ワクチン接種は有効な予防策であると思われる。平成18年～20年度の血清型別測定の結果、肺炎球菌ワクチンのカバー率は7価肺炎球菌結合型ワクチンは50.0%、13価肺炎球菌結合型ワクチンは63.2%であったが、ワクチンに含まれない血清型菌株はPSSPが多く、抗菌薬による治療が比較的容易であることが推定される。临床上重篤な髄膜炎起因菌については今後も集計を継続し、臨床に有用な情報を提供していくことが必要である。

16S rRNA メチラーゼは、欧米で増加傾向にあ

り問題となっている。本邦での検出状況は、2004年の分離菌について検討し、山根らは0.03%と報告している。今回、病院検査室などでも測定できるようLAMP法による16S rRNA メチラーゼ

(*rmtA*, *rmtB*, *armA*) 測定法を開発した。検出感度、特異性も高く良好な結果であった。また、33施設での臨床分離株5,998株について、AMKまたはGM耐性であった132株について測定した結果、全株数に対し0.12%の検出であった。山根らの2004年のデータと比較し、割合は1%いかであるが増加傾向であることから、今後の監視が必要と思われる。

近年、多剤耐性菌として問題となっているMDRPおよび、今後問題となる可能性があり監視が必要なKPC型カルバペネマーゼ産生菌について全国規模での分離頻度について集計した。*P. aeruginosa* のMDRPの割合は全体では3.3%でありこれまでと大きな差は認められなかった。しかし、施設間には大きな差がみとめられ、分離頻度の高い施設では監視体制を強める必要がある。また、判定薬剤の2薬剤が耐性となる菌株は全体の6.1%存在した。

KPC型カルバペネマーゼ産生菌に関しては、スクリーニング基準を満たした菌株数の集計で

あり、確認試験を行っていないため真の産生菌の分離頻度は不明であるが、確認試験対象菌株の割合は腸内細菌の2.5%であった。施設別の分離頻度ではMDRP同様に施設間差が認められた。また、菌種としては*E. coli*、*P. mirabilis*で全体の4割以上を占めており、ESBL産生とKPC型カルバペネマーゼ産生の両β-ラクタマーゼを産生している可能性も示唆され、今後確認試験を行い真のKPC型カルバペネマーゼ産生菌の分離頻度について把握することが必要である。

薬剤耐性菌による感染症、特に多剤耐性菌による感染症は有効な治療薬も少なく、治療に苦慮する症例が多い。今回集計したMDRP、KPC型カルバペネマーゼ産生菌も有効な治療薬が少なく、これらの耐性菌による病院感染が発生した場合は大きな問題となることが予想される。今後も全国規模での薬剤耐性菌に関する疫学情報の提供は、薬剤耐性菌検出状況の把握および各施設のローカルデータと比較検討する資料として継続することが必要である。

#### E. 引用文献

- 1) 小崎繁昭, 長沢光章, 佐藤智明, 他: 臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤感受性查の変動因子と精度管理に関する研究(平成20年度薬剤耐性菌等に関する研究総括・分担研究報告書), 2009.
- 2) Kunikazu Yamane, et al. 16S rRNA Methylase-producing, Gram-negative Pathogens, Emerging Infectious Diseases, www.cdc.gov/eid • Vol. 13, No. 4, April 2007
- 3) Clinical Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Ninth informational supplement. NCCLS document M100- S19. CLSI, 2009.



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」(H21-新興-一般-008)

分担研究「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」

平成 21 年度研究報告(分担研究報告)

東海大学医学部医学科基礎医学系生体防御学 藤本 修平

## 研究要旨

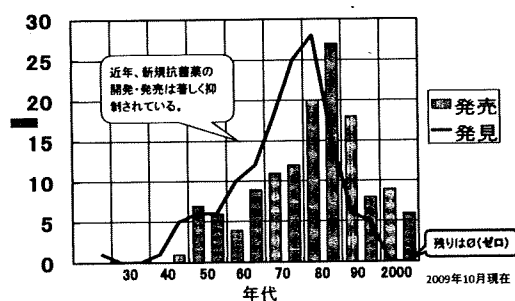
感染対策の高精度化、高効率化によって院内感染症による健康被害を最小化し国民の安全を確保することを目的に、1) 検査、検査情報の標準化、2) アルゴリズム等自動化技術の研究、3) アルゴリズムの正当性・有用性の検証、4) システムの開発、5) システムの普及、6) JANIS への応用に関する研究を計画した。初年度である本年度は、1) 研究に必要な倫理手続きを完了した。2) JANIS への応用に関する研究の準備として「アンチバイオグラムの自動分類と二次元キャリアマップ」(2DCM)の web アプリケーション化を行い、研究協力施設 20 施設に公開し試用を開始した。3) 検査、検査情報の標準化、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。

医療の高度化にともない、生体防御能に障害のある、いわゆる易感染患者が増加している。生体防御能の障害は多岐にわたる。細菌侵入の障壁である皮膚に傷のある患者、カテーテルなどの挿入された患者、生理的繊毛運動を傷害する気管内挿管、括約筋の働きを妨げる尿道カテーテル、正常細菌叢の破壊、さらに、麻痺による腸管運動の障害、排尿の障害、細胞性、液性免疫の障害など様々な状態が易感染患者を生んでいる。易感染患者は病原性の弱い弱毒菌によ

っても感染症を発症し、非病原菌である弱毒菌は、常在菌、環境菌として病院環境に常に存在している。病院内では抗菌薬が多用されているため、常在菌、環境菌として長時間病院環境に存在している非病原菌は選択圧にさらされる機会が多く、それらの内、抗菌薬の有効な感性菌は淘汰、駆逐され、耐性菌が選択的に残るようになる。一つの遺伝担体に複数の耐性決定遺伝子が存在する多剤耐性菌では一薬剤による選択圧によってもその菌が持つすべての耐性が選択

され、それらの菌は、別の抗菌薬に暴露されても耐性を示すため、生き残る可能性が高く、より強く選択される。それらの多剤耐性菌が、院内感染症の原因となると、内因性・外因性に関わりなく多剤耐性菌による難治性の院内感染症となる。現在すでに臨床分離される多剤耐性緑膿菌の多く、バンコマイシン耐性腸球菌の一部は現存するすべての抗菌薬に耐性を示す。

一方、耐性菌に対抗する新規抗菌薬の開発は低調で、2009年7月には、発売を待つ新規抗菌薬は一件もなくなってしまった。新規抗菌薬発見の報告から発売までは平均で約7年掛かっており、今後それに見合う年数は新規抗菌薬の発売は望めないことになる(図1)。



(図1) 日本国内に於ける新規抗菌薬発見の報告、発売件数の年次推移  
Medicament News 1986号(2009年7月25日(株)ライフサイエンス)をもとに東海大学藤本が集計。発見の報告は発売の報告に平均で約7年先行している。発見の報告があり未発売の抗菌薬はもはや無い。

このような状況の中で、国民の安全を守ってゆくために、1)院内感染症の数を最小化する、2)耐性菌の拡散を最小化することを考えた。耐性菌の拡散を最小化するためには抗菌薬の適正使用による選択圧の低減が有効であるという報告が増えてきており[1,2]、JANISに於いて、薬剤耐性菌の分離率、分離率の分布を公開してゆくことが重要である。一方、院内感染症の減少については、標準予防

策、経路別予防策などの標準化、啓蒙が進み、一定の成果を上げているが、その先に行うべき対策は、必ずしも明らかでない。

本研究では、常在菌、環境菌である弱毒の非病原菌の院内拡散に注目した。これは、1)細菌感染症の最初のステップは菌の付着であり、最近による院内感染症の最初のステップは菌の水平感染、すなわち、院内拡散である。2)アウトブレイクに先行してアウトブレイクの原因となった菌の分離数が増加することが多い。3)菌の水平感染は不十分な衛生環境を意味することなどより、菌の院内拡散を抑止することが院内感染症の最少化に有効であると考えた。さらに、抗菌薬が多用されている病院環境では菌の水平拡散は耐性菌選択の機会を増加させ、常在菌、環境菌の多剤耐性を加速する可能性が高いことから菌の院内拡散の抑止は耐性菌拡散抑止の観点からも重要であると考えた。

本研究では、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。

## 方法

### 1) 検査、検査情報の標準化

#### ① 検査の標準化

(ア)臨床検査技師グループに協力し、検査機器の機器間差等の精度管理に

参加し、検査の標準化を進める。

(イ) 山口先生グループ(古谷先生)と協力し疫学調査に有用な感受性検査薬の調査を進める。

## ②検査情報の標準化

JANIS 検査部門データ形式の Clinical Document Architecture (CDA)化、検出されたときに、その場での警告を可能とするための問題菌の条件及び、警告メッセージを伝達するためのメッセージの標準化、CDA 化を進める。

## 2) アルゴリズム等自動化技術の研究

平成21年度科学研究費補助金基盤研究(C)課題番号 21590553「感染経路の予測を行うコンピュータアルゴリズムの研究」で進めるアルゴリズムの研究に対して、利用できる知識データベースが適切に生成されるように、山口先生グループ(古谷先生)の研究に協力し調整を行う。

## 3) アルゴリズムの正当性・有用性の検証

①菌の院内拡散に関する前向き研究  
SHIPL システムを利用し複数施設の細菌検査結果を感染対策支援を目的に監視し、院内拡散が疑われる場合、研究を目的に前向きに外注検査会社より菌株の収集を開始し分子疫学的解析を行う方法で異常集積の自動検出、アンチバイオグラム(2DCM)の自動分類と2次元キャリアマップ(2DCM)の精度の検証を行う。

②アウトブレイクを経験した施設のデータについての後ろ向き研究  
過去に報道、厚労省、地方自治体など

の調査でアウトブレイクがあったと判断された施設の過去のデータを電子システムに移植し、アウトブレイクの予見等が適切に行われるか調査を行う。

## ③拡散の危険性の高い耐性菌の自動検出

耐性の連関を2薬剤についてすべての組み合わせで $\chi^2$ 乗検定検証し、さらに、3薬剤以上の組み合わせについて、総当たりで、一定の $\chi^2$ 乗値以上で連関させることの出来る組み合わせを連関する耐性として、実際のJANISデータからどのような耐性の組み合わせが発見できるか検討を行う[3]。

## 4) システムの開発、5) システムの普及

SHIPL、JANIS システムの開発に対する助言、普及に対する調査を行う。

## 6) JANIS への応用に関する研究

①2DCMのweb化、実装試験、改良、利用調査を予定した。最終的にJANIS検査部門の還元情報の一つとして、JANIS検査部門参加施設すべてが2DCMを自由に利用できる環境を構築することを目指した。

②菌の異常集積の自動検出、警告スコア累積をJANIS還元情報の一部に組み込む方法の検討を行う。

③菌の異常集積の自動検出を地域レベルで実行し、施設毎の菌の分離の偏りを検出する方法について検討を行う。

## 結果

### 1) 検査、検査情報の標準化

倫理審査を完了した。データ利用のため JANIS データ二次利用の手続きを進めた。データを保全、解析するためのサーバーの整備を行った。

### 2) アルゴリズム等自動化技術の研究

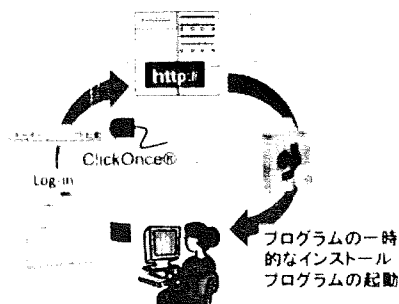
山口先生研究グループと調整を行い、データベース作成時に、それぞれの菌の感染源、感染経路などを得点化したものを含めるように決定した。

### 3) アルゴリズムの正当性・有用性の検証

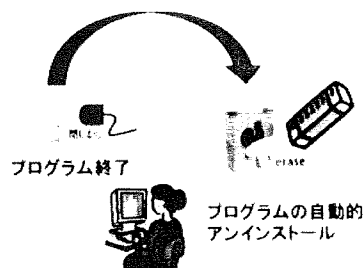
倫理審査を完了した。菌の院内拡散に関する前向き研究のため、VPN (virtual private network) とデータベースの切替を利用することで複数施設からのデータを一台のサーバーで安全に受信し解析する仕組みを構築した。感染対策業務支援を目的として SHIPL 形式でデータを提供して頂き、研究目的利用時に匿名化を行うことを決め、施設から同意を得た。院内拡散疑い時に検査依頼先外注検査会社から前向きに菌株を収集する方法を調整し、複数の検査会社から承認を得た。アウトブレイクを経験した施設 3 施設に対して研究協力を依頼し、それぞれ、アウトブレイク前後、6 年間、6 年半、7 年間の検査データの提供を受けることが出来た。

拡散の危険性の高い耐性菌の自動検出の実証試験について、作業用システムの整備を行った。

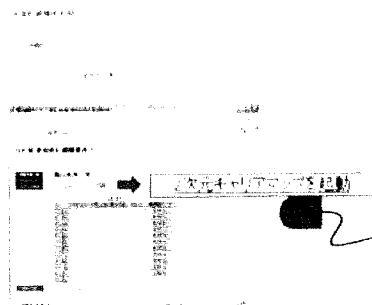
a.



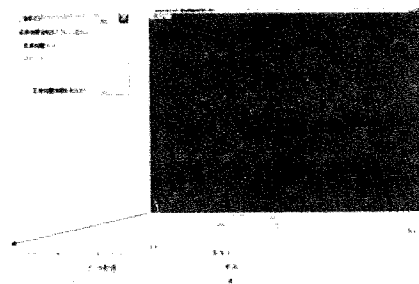
b.



c.



d.



(図2)2DCM-webの動作

a. webページにアクセス、ログイン後プログラム起動のアイコンをクリックするとプログラムダウンロードされ、ローカルマシンに一時的にインストールされる。b. プログラムを閉じるとプログラムは自動的にアンインストールされる。c. 実際のログイン画面、ログイン後画面とプログラム起動ボタン。d. データ取得のためのログイン画面(設定保存可能)と起動後の画面。